

La participation hypophysaire dans le diabète sucré

Considérations thérapeutiques

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert DELAVAY

Né le 30 Août 1915, à LA-ROCHE-SUR-FORON (Haute-Savoie)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1941

**LA PARTICIPATION HYPOPHYSAIRE
DANS LE DIABÈTE SUCRÉ
CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554206_0003

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1941-1942 — N° 38

La participation hypophysaire dans le diabète sucré

Considérations thérapeutiques

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert DELAVAY

Né le 30 Août 1915, à LA-ROCHE-SUR-FORON (Haute-Savoie)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1941

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET,
BERARD, COURMONT, GUIART, PIERY, VORON, CADE, THEVENOT Léon.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements	PATEL.
Clinique ophtalmologique	SAVY.
Clinique dermatologique et syphiligraphique	X...
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET.
Clinique médicale infantile	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE J.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	DUFOURT.
Chimie biologique et médicale	CHALIER J.
Chimie organique et Toxicologie	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GARIN.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique	HERMANN.
Anatomie pathologique	CORDIER.
Chirurgie opératoire	X...
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie	MARTIN J.-F.
Médecine légale	SANTY.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	ROCHAIX.
	LEULIER.
	GATE.

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Embryologie	M. NOEL.
---------------------------------------	----------

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUULT	CLAVEL	FROMENT (R.).
CHAMBON	PIGEAUD	LEVRAT	MARTIN (P.-E.).
REVOL	CROIZAT	PANSSILLON	MOUNIER-KUHN
ENSELME	DELORE	MALLET-GUY	BROUSSY
SEDALLIAN	JOSSERAND	ROMAN	PIFFAULT
CREYSSEL	MORIN	PEYCELON	
DE ROUGEMONT	BERTRAND	JOURDAN	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. CORDIER, *président* ; J.-F. MARTIN, *assesseurs*.
CROIZAT et LEVRAT.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A LA MEMOIRE DE MA MERE

Dont l'exemple a été pour nous
le plus grand stimulant d'arriver à
un but et dont le souvenir sera
notre seul soutien dans toutes les
occasions.

A MON PERE

En remerciement de tout ce que
nous lui devons, Nous servir de mo-
dèle est encore le plus grand bien
qu'il nous prodigue.

A MA TANTE

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE
LE DOCTEUR M. BONIER

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
Monsieur le Professeur V. CORDIER

*Professeur de Pathologie interne
à la Faculté de Médecine*

Il a accepté avec une grande spontanéité et beaucoup de bienveillance la présidence de cette thèse. Nous lui exprimons ici notre respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a ainsi fait.

Il a bien voulu se montrer intéressé par notre cas et nous a fait, à ce sujet, profiter de ses grandes connaissances professionnelles en nous prodiguant de très judicieux conseils.

Pendant nos années d'étude, nous avons eu le grand avantage de pouvoir suivre son enseignement et nos connaissances médicales en garderont toujours le sceau.

Qu'il trouve ici tout ce qui est en notre pouvoir d'exprimer une très grande gratitude.

A MON MAÎTRE
Monsieur le Professeur J.-F. MARTIN
*Professeur d'Anatomie-Pathologie
à la Faculté de Médecine*

Nous avons suivi avec beaucoup de profit ses cours à la Faculté. Grâce à la clarté de son enseignement, nous en avons gardé une empreinte précise qui nous a beaucoup servi pour l'interprétation de résultats qui tiennent une part très importante dans cette thèse.

Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour tout ce que nous lui devons de ce fait et pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger cette thèse.

A Monsieur le Professeur J. DECHAUME

Médecin des Hôpitaux

Nous avons beaucoup profité de son enseignement dans son service à l'Hospice des Charpennes et le service qu'il nous rendit à un moment très critique pour notre existence sera à jamais présent à notre mémoire.

Ces lignes sont trop étroites pour contenir toute la gratitude que nous lui portons.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. CROIZAT

Médecin des Hôpitaux

Nous lui devons beaucoup. Nous avons fait appel au secours de ses connaissances professionnelles et il nous les prodigue inlassablement avec une grande sympathie. C'est aussi avec beaucoup d'intérêt qu'il a bien voulu nous aider et nous conseiller dans l'élaboration de cette thèse.

Il a toujours répondu avec amabilité et bienveillance aux trop nombreuses requêtes que nous avons dû lui adresser à ces occasions.

Notre très profonde reconnaissance et notre admiration respectueuse ne seront que de bien faibles moyens de nous acquitter envers lui.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. LEVRAT
Médecin des Hôpitaux

Il a accepté avec beaucoup d'amabilité de faire partie de notre Jury.

Nous sommes profondément touché du grand honneur qu'il nous a fait ainsi et tenons à lui exprimer ici toute la reconnaissance respectueuse que nous ressentons.

A Monsieur le Docteur J. WEILL

*Médecin de Policlinique
à la Faculté de Strasbourg*

Il exerça avec une grande bienveillance son devoir professionnel à notre endroit. Il s'est beaucoup occupé de nous et il mit en évidence tout l'intérêt qu'il nous portait en nous proposant le sujet de cette thèse.

Il fut ainsi le premier à nous suggérer la voie spéciale que nous devions suivre dans notre carrière médicale.

Nous n'aurons jamais pour lui assez de reconnaissance et de gratitude pour tout le bien qu'il nous a fait.

A NOS MAÎTRES
DES HOPITAUX ET DE LA FACULTÉ

LA PARTICIPATION HYPOPHYSAIRE DANS LE DIABÈTE SUCRÉ CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES

INTRODUCTION

LANCEREAUX, en découvrant des altérations du pancréas chez les diabétiques, avait pensé que le diabète était dû à un dysfonctionnement de cette glande et BANTING et BEST, en découvrant l'insuline, avaient admis que l'hormone sécrétée par les îlots de Langerhans préside au métabolisme des hydrates de carbone et que l'insuffisance de sécrétion interne du pancréas est la cause du diabète; plusieurs auteurs depuis lors, à mesure que la physiologie des glandes endocrines progressait et montrait l'étroite relation existant entre toutes, apercevant en clinique de nombreux exemples où le diabète est associé à des dysfonctionnements des autres glandes, se sont demandés s'il ne fallait attribuer la glycolyse non à un trouble du fonctionnement d'un seul organe mais aux troubles de tous ceux qui en sont en réalité si étroitement solidaires.

Or, l'on sait actuellement combien toutes les sécrétions internes sont dominées par la glande qui est en tête de la hiérarchie et le chef de file de toutes : l'hypophyse. Entre autres, elle sécrète à elle seule la thyro-

stimuline, la parathyro-stimuline, la cortico-stimuline, la médullo-stimuline et la pancréato-stimuline, hormones qui mettent en jeu toutes les sécrétions internes. De plus la clinique montre que les syndromes endocriniens le plus souvent associés au diabète sont les syndromes hypophysaires.

Tout naturellement il est donc logique de se demander si l'hypophyse ne joue pas un rôle aussi grand que le pancréas dans la production du diabète ou s'il n'existe pas de diabète pancréatique banal pur mais toujours des diabètes endocriniens.

Nous avons donc entrepris ce travail pour examiner où était actuellement la question et pour essayer par de nouvelles observations de procurer de nouvelles données susceptibles peut-être de faire avancer ce problème vers sa solution.

Nous y avons consacré beaucoup d'ardeur enthousiaste et nous l'avons fait avec beaucoup de joie car, c'est un sujet qui, pour des raisons personnelles, nous tient particulièrement à cœur. Il y entre peut-être une grande part d'égoïsme si l'on songe que nous avons voulu essayer seulement de concrétiser ainsi toutes les idées que nous avons apprises sur une question à laquelle nous pensons et nous travaillons depuis le début de nos études médicales.

Nous n'avons pas en effet prétendu chercher à résoudre un problème dont on ne connaît pas encore toutes les données et sur lequel les plus grands pathologistes n'ont fait qu'émettre des hypothèses.

L'idée du sujet de cette thèse nous a été donnée par le Docteur WEILL de Strasbourg, qui savait déjà de-

puis de fort nombreuses années que la question nous intéressait, et nous avons demandé au Docteur CROIZAT de bien vouloir nous éclairer de ses conseils pour nous permettre de la rédiger.

Nous tenons à lui rendre publiquement hommage pour la bienveillance avec laquelle il nous a aidé et à lui exprimer notre gratitude pour le bien qu'il nous fait en exerçant son devoir professionnel à notre endroit.

Dans ce travail donc, nous traiterons tout d'abord des travaux expérimentaux qui furent faits à propos de l'hypophyse, ablation et injections d'extraits qui révèlent le rôle joué par cette glande dans le métabolisme des hydrates de carbone, puis nous passerons en revue les diverses hormones hypophysaires métaboliques des glucides.

Dans une seconde partie nous examinerons les faits cliniques qui mettent en évidence la corrélation entre les troubles de la sécrétion hypophysaire et les troubles du métabolisme glucidique.

Enfin nous étudierons les cas où l'insulinothérapie n'est pas capable de corriger avec succès le diabète, cas quelquefois dus à une cause hypophysaire et nous verrons alors qu'un traitement s'attaquant à l'hypophyse, radiothérapie et hypophysectomie, peut avoir des résultats satisfaisants tout au moins en permettant à l'insuline de produire une correction plus complète des troubles du métabolisme des hydrates de carbone.

Cette thèse peut paraître faire double emploi avec celle de RODSTEJN parue à Lyon en 1939 et intitulée

« La radiothérapie hypophysaire dans le diabète sucré » ; nous lui avons d'ailleurs emprunté plusieurs de ses observations. Mais des faits expérimentaux nouveaux et deux nouvelles observations de radiothérapie de l'hypophyse dans le diabète nous ont paru des raisons suffisantes pour l'entreprendre.

PREMIÈRE PARTIE

DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Avant d'étudier ce problème important de la participation de l'hypophyse dans la production du diabète, nous étudierons tout d'abord les nombreux travaux des physiologistes, sur l'hypophysectomie et les injections d'extraits, travaux qui ont permis de différencier d'une façon évidente les différentes hormones hypophysaires jouant un rôle dans le métabolisme des hydrates de carbone et ensuite d'éclairer d'un jour nouveau cette question si importante qui fait le sujet de cette étude.

CHAPITRE PREMIER

EFFETS DE L'ABLATION DE L'HYPOPHYSE

L'hypophysectomie augmente la tolérance aux hydrates de carbone. Le fait est connu depuis 1910 à la suite des expériences de Goetsch, Cushing et Jacobson. Mais on doit à Houssay et ses collaborateurs (Magenta, Biasotti) les connaissances sur le rôle exact de l'hypophysectomie dans le métabolisme glucidique.

Houssay et Magenta constatèrent d'abord que les chiens hypophysectomisés sont très sensibles aux effets de l'insuline. De ce fait, Houssay étudia les modifications du métabolisme hydrocarboné par extirpation de l'hypophyse chez le crapaud sud-américain, *Bufo Arenarum*, animal chez lequel l'hypophysectomie est aisée.

Chez le crapaud privé entièrement d'hypophyse ainsi que chez celui auquel on a extirpé le lobe glandulaire et qui conserve son lobe neuro-intermédiaire, on note :

1° Une baisse du taux du glucose sanguin, en même temps qu'une chute du glycogène hépatique; parallèlement le taux du glutathion réduit est diminué dans les organes.

2° Une diminution de l'hyperglycémie provoquée

par l'adrénaline ou la morphine par comparaison avec celle enregistrée chez les témoins.

3° Une atténuation ou une absence de la glycosurie phloridzinique. Une telle épreuve exagère l'hypoglycémie signalée plus haut et peut se compliquer de convulsions, dépendant de cette hypoglycémie.

4° Une sensibilité particulière à l'insuline qui détermine une hypoglycémie accentuée, grave, avec convulsions et mort de l'animal.

Mais parmi toutes les expériences pratiquées par l'Ecole Argentine, celle qui doit retenir avant tout l'attention consiste en l'ablation simultanée du pancréas et de l'hypophyse. Alors que la pancréatectomie déclenche une glycosurie et une hyperglycémie manifestes, la même opération combinée à l'hypophysectomie n'est plus suivie de glycosurie; l'hyperglycémie est souvent nulle; quand elle existe, elle n'est qu'ébauchée et reste toujours plus faible que chez les témoins.

Voici les résultats des expériences de B. A. Houssay et A. Biasotti : un lot de 5 crapauds témoins a une glycémie de 0,53 pour 1.000; 5 crapauds dépancréatés depuis 24 heures ont une hyperglycémie qui donne une moyenne de 1,25 pour 1.000; 5 crapauds dépancréatés et hypophysectomisés ont un taux de glucose de 0,99. Ainsi l'hypophysectomie atténue (quelquefois fait disparaître) le diabète pancréatique.

Une constatation d'un tel ordre mérite d'être vérifiée chez d'autres animaux :

Chez le serpent *Ophis Merremii* on note après la pancréatectomie une élévation du sucre sanguin

qui, parti de 0,43 ‰, atteint après une semaine 3,76 pour 1.000. Si on extirpe l'hypophyse et le pancréas, la glycémie ne monte pas (Houssay, Biasotti).

O. Orias, au laboratoire, de Woods Hobe, a étudié le poisson-chien, *Mustelus Canis*. L'hypophysectomie ne modifie pas la glycémie de ce poisson ; la pancréatectomie produit une forte hyperglycémie. L'hyperglycémie est moins marquée si hypophysectomie et pancréatectomie sont effectuées en même temps.

Il serait intéressant de connaître le comportement de chiens placés dans de telles conditions expérimentales. E. Goetsch, H. Cushing et C. Jacobson avaient bien signalé que, chez un chien ayant subi une pancréatectomie subtotale et qui, plus tard, avait été privé d'une grande partie de l'hypophyse, on avait observé une élévation de la tolérance aux hydrates de carbone. Mais pour être significative la dépancréatation doit être totale.

B.-A. Houssay et A. Biasotti ont effectué sur une grande échelle la dépancréatation totale chez des chiens hypophysectomisés. L'expérience est pleine d'intérêt : le chien hypophysectomisé et dépancraté a un diabète moins grave que celui du chien uniquement dépancraté. Le syndrome analysé chez de tels animaux — appelé syndrome de Houssay-Biasotti (d'après Léon Binet) — se manifeste par une glycosurie moindre que celle du chien atteint du diabète pancréatique pur. L'hyperglycémie est moindre, elle manque quelquefois. Si l'on soumet l'animal au jeûne, on peut, dans certains cas, enregistrer une crise d'hypoglycémie. Si, lorsque l'hyperglycémie n'est pas

élevée, on injecte du glucose à de tels animaux, on note une rétention de sucre avec élévation du quotient respiratoire. Par ailleurs, l'azotémie est moins manifeste, l'amaigrissement est moins marqué et l'animal peut vivre six mois au lieu de trois semaines.

Les contre-expériences faites sur le *Bufo Arenarum* n'ont pas moins d'intérêt. A des crapauds hypophysectomisés et présentant les troubles que nous avons décrits, faisons des implantations d'hypophyse de crapauds ou injectons des extraits d'hypophyse de bœuf — surtout si l'implantation est pratiquée avec le lobe glandulaire ou si l'extrait est préparé à partir du lobe antérieur bovin — les troubles vont disparaître. L'hypoglycémie et la chute du glycogène hépatique de l'hypophysectomisé se trouvent corrigées. Les hyperglycémies par l'adrénaline et la morphine, la glycosurie phloridzinique, la tolérance à l'insuline reprennent leur valeur normale.

Enfin l'hypophysectomie qui avait le pouvoir d'atténuer le diabète pancréatique est suivie, lorsqu'elle est associée à l'opothérapie hypophysaire, d'une forte hyperglycémie.

Dans les expériences que nous avons résumées tout à l'heure, les 5 crapauds hypophysectomisés et dépancréatés avaient en moyenne une glycémie de 0,99 ‰ — 5 crapauds ayant subi les mêmes opérations, mais ayant reçu une implantation de lobe glandulaire, ont une hyperglycémie de 1,88 ‰. L'étude approfondie du phénomène a montré que cette implantation a un effet qui dure 70 heures et qu'elle exige une participation du foie.

La relation physiologique entre l'hypophyse et le foie ressort d'ailleurs des recherches de Fluch, Greiner et Lœwi qui, reprenant les expériences de Cornill, Marko et White sur la grenouille hypophysectomisée, ont vu qu'en l'absence d'hypophyse le foie transforme moins de glycogène en glucose qu'à l'état normal.

CHAPITRE II

EFFETS DES INJECTIONS D'EXTRAITS HYPOPHYSAIRES

Dans ce domaine l'expérimentation a apporté la confirmation que l'hypophyse jouait un rôle important dans la glycorégulation.

Les extraits d'hypophyse totale et les extraits de lobe postérieur qui ont été les premiers essayés, se sont montrés nettement hypoglycémiants (Cushing-Burn).

D'après Clark, Tangle et Imrie, l'injection rétro-hypophysaire produit une hyperglycémie suivie d'une hypoglycémie. L'action de la pituitrine s'oppose ainsi directement à celle de l'insuline.

Blotner et Fitz constatent que les courbes de glycémie obtenues après injection d'insuline et de pituitrine représentent l'inverse l'une de l'autre.

Magenta et Biasotti ont vu l'injection d'extraits hypophysaires empêcher l'action hypoglycémiante de l'insuline.

D'autres auteurs (Voegtlin Thomson, Burn) ont fait la même constatation. En injectant simultanément des doses convenablement choisies d'insuline et de ré-

tropituitrine, on obtient le maintien de la glycémie au taux normal (Burn).

De même, Davidoff et Cushing, injectant 20 unités d'insuline et 1 cc. de pituitrine ne voient pas de modifications de la glycémie chez 3 malades atteints de diabète acromégalique.

Mais c'est surtout les expériences de Houssay qui montrent le mieux le rôle dans la glycorégulation des extraits hypophysaires. Houssay injecte plusieurs jours de suite à des animaux (chiens, rats, crapauds) un extrait alcalin de lobe antérieur et il observe : une hyperglycémie, une glycosurie, une modification de la courbe d'hyperglycémie provoquée qui prend le type diabétique, une dénutrition avec amaigrissement, et de l'acidose qui peut aller jusqu'au véritable coma acidotique.

Pour terminer, il nous faut citer ici les expériences faites par L. Képinov en collaboration avec S. Petit-Dutaillis et M. Guillaumié, expériences faites presque simultanément avec celles de Houssay et de ses élèves mais par des procédés tout différents et qui ont établi les uns comme les autres que l'hyperglycémie des animaux dépancréatés est d'origine hypophysaire.

Képinov dans ses recherches, s'est demandé s'il n'existait pas dans le sang des animaux dépancréatés quelque élément perturbateur de la régulation de la glycémie, donc d'une action hyperglycémiant, capable de développer cette action dans un organisme normal.

La réponse lui a été fournie par des expériences

de transfusion directe carotido-jugulaire de sang de chien dépancréaté, chien donneur, à un chien réactif de glycémie normale. Pour rendre ce chien réactif plus sensible, il lui extirpe le pancréas et lui fit une greffe pancréatique sous la peau de l'abdomen d'un volume juste suffisant pour maintenir sa glycémie à son niveau normal. Képinov en transfusant donc le sang du chien diabétique au chien réactif, vit apparaître deux phases sur la courbe glycémique de ce dernier : la première est une phase d'hyperglycémie passive, débutant immédiatement après la transfusion et ayant pour origine directe le glucose apporté par le sang diabétique; elle subit une atténuation rapide. La deuxième est une phase d'hyperglycémie active qui s'accuse vers la deuxième heure après la transfusion. C'est un phénomène régulier, engendré spécifiquement par le sang diabétique. Elle est accentuée et atteint une augmentation de 102 à 157 % du taux du glucose sanguin. Elle peut décroître le lendemain et disparaître en cinq jours ou peut se maintenir pendant plusieurs jours à un niveau élevé (2,5 à 2,79) sans tendance à faiblir. Enfin, dans quelques cas, l'hyperglycémie maxima persiste et l'animal meurt au bout de 5 à 10 jours sans diminution du taux de glucose; mais il faut avouer que dans certains cas, la mort peut être due à des causes secondaires sans aucun rapport avec la courbe diabétique.

L'insuline injectée au chien réactif pendant cette deuxième phase, ne provoque qu'une baisse momentanée de la glycémie et le taux du glucose sanguin augmente ensuite progressivement.

De ces expériences, il résulte qu'après l'ablation du pancréas chez le chien, il apparaît dans le sang des substances qui résistent à l'insuline et contribuent spécifiquement par une action directe à la genèse de l'hyperglycémie.

Et Képinov prouva que ces substances étaient d'origine hypophysaire; en effet, s'il enlève le pancréas et l'hypophyse au chien donneur, il ne se produit plus par transfusion de son sang une hyperglycémie chez le chien réactif. Par contre, deux injections intra-veineuses d'extraits hypophysaires à deux heures d'intervalle au chien donneur fait apparaître le pouvoir hyperglycémiant dans le sang de ce chien.

Et Képinov de conclure qu'il existe chez les animaux dépancréatés un véritable état d' « hypophyso-hormonémie » et qu'ainsi l'hyperglycémie du diabète pancréatique est d'origine hypophysaire. Et il remarque aussi que l'absence d'insuline n'a pas obligatoirement comme conséquence une augmentation du sucre sanguin lorsque l'intervention du facteur antagoniste à l'insuline, l'hormone hypophysaire est empêchée.

En effet dans ses expériences, l'animal dépancréaté et hypophysectomisé maintient sa glycémie dans un certain nombre de cas presque constante; mais cet équilibre est fragile et ses expériences ont montré qu'on peut le rompre facilement par injections d'extraits antéhypophysaires. Un tel chien conserve donc son aptitude à brûler le glucose dans une mesure juste suffisante pour couvrir ses besoins énergétiques les plus immédiats.

En conclusion : « L'insuline favoriserait l'utilisation des glucides et serait par excellence l'hormone de combustion tandis que le rôle essentiel de l'hormone hypophysaire serait d'intervenir dans les processus de production du glucose » (Képinov).

Et de nombreuses expériences ayant montré que l'injection d'extrait rétrohypophysaire est sans action sur la glycémie d'un animal à surrénales extirpées (La Barre, Fritz) il ajoute : « que l'effet hyperglycémiant n'est pas dû à cette hormone seule mais résulte plutôt d'une synergie de deux hormones : hormone hypophysaire et adrénaline ».

Comme cet auteur, plusieurs autres se sont demandés quel était le mécanisme de l'action hyperglycémiante de l'hormone hypophysaire.

Certains (Lucke, Zunz, La Barre) pensent que l'hyperglycémie de la rétropituitrine est due à une action indirecte par l'intermédiaire d'une excitation sécrétoire de la médullaire surrénale et secondairement d'une action de l'adrénaline sur le glycogène hépatique.

Eitel, Lohr, et Loeper pensent que l'hormone hypophysaire agit par l'intermédiaire du corps thyroïde.

Pour d'autres, l'hormone hypophysaire passerait directement dans le liquide céphalo-rachidien et agirait par l'intermédiaire du système nerveux.

Dans de telles controverses il est donc encore prématuré de se faire une opinion.

Quoi qu'il en soit le foie joue sûrement un rôle dans la production d'hyperglycémie d'origine hypophysaire.

Elle n'a plus lieu en effet quand on enlève le foie

(Evans, Simpson, Campos, Carntchet et Lanari) ou quand on le prive de ses réserves de glycogène par une intoxication phosphorée ou par l'injection de thyroxine; elle est moins forte chez les basedowiens dont le foie est pauvre en glycogène.

Nous avons vu dans les expériences sus-citées que les expérimentateurs employaient tantôt les extraits de lobe antérieur tantôt des extraits de lobe postérieur et tantôt des extraits totaux. Y en a-t-il donc pas qui joue un rôle prépondérant ?

Des nombreuses recherches faites ces dernières années, il est ressorti que le lobe antérieur de l'hypophyse prend la part la plus active à la glycorégulation; cependant, le lobe postérieur offre à peu près les mêmes propriétés, soit qu'il sécrète les mêmes hormones, soit que la sécrétion du lobe antérieur se répande dans le lobe postérieur et les centres nerveux.

En effet des relations très intimes paraissent exister entre la glande et le système nerveux. Houssay et Biasotti ont montré qu'après pancréatectomie des crapauds, le diabète n'apparaît plus si l'infundibulum est lésé.

Et Mares Cahane conclut qu'il existe dans la région infundibulaire des centres excito-sécréteurs en ce qui concerne le métabolisme des hydrates de carbone et que ces centres seraient au niveau des noyaux paraventriculaires.

En résumé et pour conclure, nous voyons par toutes ces expériences que l'hyperglycémie est uniquement provoquée par l'hormone hypophysaire en excès.

CHAPITRE III

HORMONES HYPOPHYSAIRES METABOLIQUES DES GLUCIDES

A la suite de ces travaux, les physiologistes ont prouvé l'existence de 3 hormones hypophysaires participant au métabolisme des hydrates de carbone. Ce sont la pancréatico-stimuline, l'hormone diabétogène et l'hormone glycogénolytique. Il faut y ajouter l'hormone hyperglycémiante ultra-filtrable découverte tout dernièrement et l'hormone acétonémiante qui paraît jouer un rôle dans les états d'acidose diabétique.

1° Hormone pancréato-stimuline

L'existence de la pancréato-stimuline entrevue par Aron dès 1930, a été démontrée par les travaux d'Anselmino et Hoffmann en 1933.

Aron, en injectant des extraits hypophysaires à des cobayes jeunes et même à des fœtus *in utero* avait constaté un développement précoce des îlots de Langerhans du pancréas. Mais il constata ensuite un effet du même ordre mais moins net avec de la thyro-

xine. Et il conclut alors que cette maturation précoce est due plutôt à un effet second de la thyro-stimuline contenue dans les extraits hypophysaires plutôt que l'action d'une hormone pancréatotrope spécifique.

Plus tard, Anselmino et Hoffmann ont entrepris des expériences analogues, mais sur des rats adultes et ont démontré que la stimulation incontestable du pancréas succédant à l'injection d'extraits hypophysaires était due à une « pancréato-stimuline » nettement distincte de la thyro-stimuline. Ils constatèrent une augmentation du nombre des îlots de Langerhans et une augmentation du volume par accroissement du nombre des cellules et par hypertrophie cellulaire. Ces auteurs ont réussi à purifier presque entièrement les extraits pancréatico-simulants grâce à l'ultra-filtration.

La pancréato-stimuline ainsi obtenue a des caractères chimiques analogues à ceux des autres hormones hypophysaires. Elle est soluble dans l'eau, insoluble dans le chloroforme, l'acétone, et les alcools purs. Elle est précipitée de ces solutions aqueuses par addition de 5 volumes d'alcool absolu. Elle est cependant soluble dans l'alcool à 50°. Elle est thermolabile : elle est complètement détruite par une courte ébullition et même par chauffage à 60° pendant une demi-heure ; elle résiste aux acides et aux bases faibles, mais est détruite par les bases et les acides forts. Elle se différencie des autres hormones hypophysaires en ce qu'elle est ultra-filtrable : elle passe à travers les membranes de collodion en solution acide ou neutre.

Elle est absorbée par le silicate, mais non par le talc et le charbon minéral.

L'injection aux chiens de pancréato-stimuline débarrassée par ultra-filtration de l'hormone diabétogène détermine une hypoglycémie; elle diminue l'hyperglycémie alimentaire et l'hyperglycémie adrénalinique. Cette action hypoglycémiante ne peut être mise en évidence que chez des animaux intacts et non dépancratés. Il s'agit donc bien d'une stimulation fonctionnelle du pancréas endocrine.

2° Hormone diabétogène

Il existe dans les extraits de lobe antérieur un principe hyperglycémiant qui semble avoir une action exactement inverse de celle de l'insuline. Cette hormone est appelée en Allemagne « hormone contra-insuline ».

Nos connaissances sur cette substance sont presque entièrement dues aux remarquables travaux de Housay et ses élèves.

Si nous injectons plusieurs jours de suite à des animaux (chiens, rats, crapauds) un extrait alcalin de lobe antérieur nous observons l'apparition des phénomènes suivants :

— Hyperglycémie qui peut atteindre des chiffres aussi élevés que chez des animaux dépancratés;

— Glycosurie se chiffrant souvent par des dizaines de grammes;

— Modification de la courbe d'hyperglycémie provoquée qui prend le type diabétique;

— Insuffisance glycolytique démontrée par la diminution du quotient respiratoire à jeun et surtout par l'absence d'ascension de ce quotient après un repas riche en glucides;

— Dénutrition démontrée par de l'amaigrissement et une augmentation de l'élimination azotée par l'urine;

— Acidose : augmentation des corps cétoniques dans le sang; diminution de la réserve alcaline. Lorsque les injections d'extraits sont prolongées longtemps et les doses suffisantes, on peut voir survenir un véritable coma acidotique, mais il est possible que l'hormone acétonémiant hypophysaire que contiennent les extraits bruts utilisés en soit responsable au moins en partie.

En somme l'injection d'extrait hypophysaire réalise un syndrome diabétique expérimental, tout à fait superposable à celui déterminé par la pancréatectomie; il s'en distingue cependant par un point important, son insulino-résistance relative qui est d'autant plus marquée que la dose d'extrait de lobe antérieur est forte.

Les expériences d'Houssay ont montré encore de façon précise le mode d'action de cette substance hypophysaire : l'action hyperglycémiant est progressive, cumulative; elle n'apparaît qu'après 48 heures de traitement; l'hyperglycémie à jeun s'élève chaque jour un peu plus jusqu'au dixième jour environ; la glycémie a un maximum quotidien 6 heures après l'injection; à partir du dixième jour l'hyperglycémie s'atténue pour disparaître vers le quatorzième jour et

faire place à un stade réfractaire traduisant l'apparition d'un « état antihormonal ». Cet « effet Houssay » est caractéristique de l'action de l'hormone diabétogène.

La preuve directe de l'antagonisme entre l'hormone diabétogène et l'insuline a été faite par plusieurs physiologistes : Faltz et Hogler ont vu que l'administration d'insuline ne déterminait pas d'hypoglycémie si l'on injectait auparavant de l'extrait hypophysaire; d'un autre côté, Houssay et Potick ont démontré que l'extrait hypophysaire empêchait la mort par hypoglycémie des animaux hypophysectomisés traités par l'insuline.

Lorsqu'on enlève le pancréas d'un animal, l'action de l'hormone diabétogène devient prépondérante et détermine une hyperglycémie permanente ; l'hyperglycémie des animaux dépancréatés est donc d'origine hypophysaire et Képinov l'a prouvé en démontrant que le sang des chiens après pancréatectomie était hyperglycémiant pour l'animal intact et que ce pouvoir disparaissait si on pratiquait secondairement une hypophysectomie.

Chez l'animal hypophysectomisé, on observe au contraire des phénomènes qui traduisent l'absence d'hormone diabétogène : hypoglycémie à jeûn; diminution de l'hyperglycémie alimentaire avec exagération de l'hypoglycémie réactionnelle post-hyperglycémique; sensibilité excessive aux faibles doses d'insuline. Cette preuve a été surtout faite par les si intéressantes expériences de Houssay et ses élèves.

L'hormone contra-insuline n'est pas sécrétée exclu-

sivement par le lobe antérieur; le lobe postérieur en contient également en quantité importante et c'est même dans ce lobe que sa présence a été reconnue en premier lieu par Cushing et Davidoff et par Achard et Binet et Ribot.

Cependant cette hormone du lobe postérieur paraît différente de l'hormone diabétogène de Houssay. En effet elle a une action hyperglycémiante précoce, transitoire, non cumulative, réalisant « l'effet Luc-ke », et bien différente nous le voyons de « l'effet Houssay ».

Comme la plupart des hormones hypophysaires, la substance contra-insuline est soluble dans l'eau et l'alcool à 60°, insoluble dans l'éther, l'acétone et les alcools purs. Mais contrairement à la pancréato-stimuline cette hormone n'est pas ultra-filtrable. De plus elle est absorbée par le talc et le charbon animal. La séparation de ces deux hormones d'action opposée est donc assez facile.

3° Hormone glycogénolytique

Elle fut connue tout dernièrement par les travaux de Anselmino et Hoffmann.

Ces auteurs constatèrent qu'après injection d'un repas riche en glucides, il apparaît dans le sang une substance capable d'abaisser considérablement la teneur en glycogène du foie et que ce principe ne peut y être démontré à jeûn ou après un repas de graisses ou de protides. Ayant fait absorber 120 gr. de glucose

à des sujets sains, ils prélevaient toutes les demi-heures un peu de sang qu'ils injectaient à des rats dont ils dosaient ensuite le glycogène hépatique. La substance glycogénolytique, d'après eux, fait son apparition une demi-heure après le repas sucré et atteint son maximum quatre heures après ce repas ; à ce moment 80 % du glycogène hépatique du rat a disparu. Avec le sang de sujets à jeûn, il n'y a aucune modification de la teneur de glycogène hépatique du rat.

Ces auteurs estimèrent que cette hormone n'était pas l'insuline car l'horaire de la sécrétion pancréatique n'est pas le même, ni l'adrénaline qui ne peut être décelée dans le sang et pensèrent qu'elle avait une origine hypophysaire. Comme preuve, ils constatèrent que des extraits aqueux bruts de lobe antérieur injectés au rat se comportaient vis-à-vis du glycogène hépatique exactement comme la substance glycogénolytique du sang.

Les deux physiologistes allemands précisèrent ensuite les caractères physiques et chimiques de cette hormone. Elle a la plupart des caractères chimiques des autres hormones hypophysaires, mais s'en distingue par quelques propriétés particulières. C'est un principe ultra-filtrable en réaction neutre, mais non en réaction alcaline ; elle se distingue ainsi de l'hormone contra-insuline. Elle se distingue aussi de la pancréato-stimuline ultra-filtrable par une plus grande thermostabilité : elle résiste en effet au chauffage à 60° et même à une courte ébullition.

Pour achever l'identification, Anselmino et Hoff-

mann démontrèrent que chez le chien hypophysectomisé, l'hormone glycogénolytique n'apparaît plus dans le sang après un repas sucré.

Enfin cette hormone existe d'une façon permanente chez le diabétique, ce qui semble indiquer que c'est l'hyperglycémie qui provoque sa sécrétion. Par contre chez un sujet sain, la diminution du glycogène hépatique par action de l'hormone glycogénolytique ne s'accompagne pas d'hyperglycémie; il ne s'agit donc pas d'une mobilisation des réserves sucrées du foie pour élever la teneur du glucose sérique, mais plutôt d'une exagération de la mise en réserves des glucides par le foie qui aboutissent à la formation d'un composé plus stable, moins facilement utilisable que le glycogène.

4° Hormone hyperglycémiante ultra-filtrable

Anselmino et Hoffmann ont tout récemment montré qu'il existait un autre principe agissant sur la glycémie. En détruisant par quinze minutes d'ébullition la pancréato-stimuline dans les ultra-filtrats hypophysaires, ils constatèrent que ces extraits déterminaient, non plus de l'hypoglycémie mais au contraire une hyperglycémie modérée mais constante dont le maximum s'observait cinq à six heures après l'injection.

Cette substance est différente de l'hormone diabétogène parce qu'elle traverse les ultra-filtres et que son administration ne produit pas l'effet Houssay

bien caractéristique; en effet l'injection de cette substance chez les animaux produit une hyperglycémie précoce, dès le premier jour, et son action n'est pas cumulative.

On pourrait penser qu'il s'agit de l'hormone glycogénolytique qui est ultra-filtrable en milieu neutre; mais elle ne l'est pas en milieu alcalin, alors que cette nouvelle hormone l'est aussi bien en milieu alcalin qu'en milieu non alcalin.

Enfin cette hormone produit une action hyperglycémiant même chez les animaux surrénalectomisés, si bien qu'on ne peut dire qu'il s'agit de l'hormone corticotrope.

Jusqu'à maintenant on ne connaît rien de plus sur le rôle de cette hormone.

5° Hormone acétonémiant

Quoique ne faisant pas exactement partie de ce chapitre, il faut noter qu'Anselmino et Hoffmann ont noté la présence dans le sang des diabétiques à jeun de l'hormone acétonémiant hypophysaire qui chez les sujets normaux n'y apparaît qu'après ingestion de graisses; sans doute est-ce là un phénomène traduisant la combustion excessive des lipides par l'organisme pour suppléer au métabolisme déficient des glucides; à moins qu'il ne s'agisse que d'une réaction hypophysaire à l'hyperlipémie permanente qui est si fréquente chez ces malades. De toute façon, cette constatation explique de façon satisfaisante l'acidose diabétique.

Cette hormone est extraite du lobe antérieur et obtenue définitivement par ultra-filtration.

Injectée à un rat, elle diminue les graisses neutres du sang et augmente l'acétonémie. Cette augmentation des corps cétoniques qui est maxima au bout de deux à trois heures est surtout marquée pour l'acide β . oxybutyrique.

Les propriétés chimiques sont analogues à celles des autres principes hypophysaires : soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther, le chloroforme et l'alcool absolu. Elle est thermolabile, détruite par chauffage à 60° pendant quinze minutes, par les acides et les bases fortes, par les rayons ultra-violets. Elle est ultra-filtrable mais elle ne filtre pas en milieu faiblement acide (pH : 5,3) et seulement partiellement en milieu neutre; sa filtrabilité maxima est en milieu alcalin. Elle est absorbée par la silice, mais non par le charbon actif.

CHAPITRE IV

HYPOTHALAMUS ET METABOLISME DES GLUCIDES ARGUMENTS EXPERIMENTAUX

Tout dernièrement ont paru des travaux de F. RATHERY, P. FROMENT et D. BARGETON sur l'hypothalamus et le métabolisme glucidique qui semblent nous obliger à restreindre la portée des expériences citées plus haut. Ces auteurs citent des faits expérimentaux d'après lesquels des lésions de l'hypothalamus ont produit des troubles du métabolisme hydrocarboné.

Les premières constatations de cet ordre furent décrites par ASCHNER en 1912 puis par CAMUS, ROUSSY, par BAILEY et BREMER et de nombreux autres.

Camus, Gournay et Legrand, par cautérisation chimique de l'hypothalamus ont pu provoquer la glycosurie chez le lapin. Sur 28 animaux, ils ont obtenu 8 fois de la glycosurie, 5 fois le résultat a été douteux et 14 fois négatif. La glycosurie apparaît au voisinage du 15^e jour après la cautérisation; elle restait habituellement au voisinage de 5 à 10 gr. par litre et durait de 5 à 10 jours; dans une expérience elle a atteint 64 gr. par litre et a duré 3 mois. A l'autopsie, on constatait que la glycosurie existait lorsque

les destructions intéressaient le noyau paraventriculaire.

Himwich et Keller ont provoqué l'hyperglycémie par stimulation directe de l'hypothalamus.

D'Amour et Keller par contre ont provoqué l'hypoglycémie par lésion de l'hypothalamus antérieur.

Plus récemment, Barris, Ingram et leurs collaborateurs ont pu localiser avec précision les lésions responsables grâce à l'appareil stéréotaxique de Horsley Clarke. Ils ont ainsi découvert que de petites lésions disséminées au hasard dans l'hypothalamus peuvent produire une glycosurie transitoire mais que, lorsque les lésions portaient sur l'hypothalamus antérieur et en particulier sur le noyau paraventriculaire il se produit une hyperglycémie transitoire suivie d'une hypoglycémie permanente.

Davis, Cleveland et Ingram montrent que des lésions bilatérales des masses nucléaires au niveau des noyaux du tuber empêchent l'apparition du diabète par pancréatectomie et cela aussi bien que l'hypophysectomie.

F. Rathery et P. Froment rapportent aussi un travail très intéressant de Chaikoff, Reichert, Larson et Mathes. Ces auteurs ont constaté que les animaux ayant subi la craniotomie et la manœuvre de soulèvement du cerveau, temps préalable à l'hypophysectomie, mais chez lesquels l'hypophyse avait été laissée intacte présentaient de façon durable une sensibilité exagérée à l'insuline; leur sensibilité était moindre que celle des hypophysectomisés mais nettement supérieure à celle des animaux témoins et de

ceux qui avaient subi seulement la craniotomie. Cette expérience, si elle n'a pas de valeur localisatrice absolue, montre cependant que le traumatisme opératoire cérébral dû aux interventions sur l'hypophyse entraîne une perturbation du métabolisme hydrocarboné.

Dans le même ordre d'idée, Strieck en 1937 a effectué des cautérisations du cerveau intermédiaire par des solutions étendues de nitrate d'argent. Les chiens ainsi traités ont présenté un diabète typique prolongé plusieurs mois et mortel; à l'autopsie l'intégrité de l'hypophyse a été vérifiée. Strieck a montré que ce diabète était analogue au diabète pancréatique expérimental : il est en effet corrigé par l'insuline, à part au début où la sensibilité à l'insuline est moindre que dans le diabète par pancréatectomie; cependant les courbes d'hyperglycémie provoquée et d'hypoglycémie provoquée ont une allure un peu différente.

Diverses restrictions peuvent être faites à ces expériences. Tout d'abord, la glycémie n'ayant pas été examinée sur les lapins glycosuriques des expériences de Camus, on pourrait douter de la réalité du diabète sucré chez les animaux.

De plus, dans toutes ces expériences, il est impossible de savoir dans quel sens agit l'agression expérimentale : destruction ou stimulation et on a de ce fait tantôt des hyperglycémies tantôt des hypoglycémies.

Il n'en est pas moins vrai que ces faits nous obligent à accepter une intervention de l'hypothalamus

dans le métabolisme glucidique. Mais ce n'est pas une raison pour rejeter la participation hypophysaire.

En effet trois voies efférentes partent de l'hypothalamus si l'on se cantonne à celles qui nous intéressent : la première établit la connexion avec le centre sympathique adrénalino-sécréteur ; la deuxième assure l'innervation fonctionnelle de l'hypophyse et en particulier de son lobe antérieur ; la troisième contrôle les noyaux végétatifs du glosso-pharyngien et du vague.

Ces considérations anatomiques indiquent les voies par lesquelles l'hypothalamus peut influencer le métabolisme hydrocarboné, la première le mettant en relation avec les surrénales, la deuxième avec l'hypophyse, la troisième avec le foie et le pancréas.

Mais l'hypophyse n'en joue pas moins son rôle. En effet, de nombreux auteurs considèrent comme probable une action de la sécrétion hypophysaire sur les noyaux hypothalamiques et cela de deux manières : l'hypophyse et l'hypothalamus ont des connexions vasculaires étroites par le système porte hypophyso-hypothalamique de Poppa et Fielding et la sécrétion hypophysaire déversée dans le sang va exercer son action d'abord sur l'hypothalamus : c'est l'hémocrinie pituitaire ; de plus on sait que le colloïde sécrété par l'hypophyse remonte le long de la tige pituitaire suivant la voie des tractus nerveux et peut être décélée dans l'hypothalamus : c'est la neurocrinie pituitaire.

En résumé, toutes ces considérations ne tendent pas à diminuer le rôle de l'hypophyse dans le métabolis-

me glucidique, mais nous invitent peut-être à remplacer ce rôle glandulaire seul par un ensemble neuroglandulaire fait de la coordination de deux parties exerçant des actions réciproques.

Mais ce fait demande encore à être précisé.

DEUXIÈME PARTIE

DONNÉES CLINIQUES

CHAPITRE PREMIER

FAITS ANATOMO-CLINIQUES

Tout d'abord, donnons un bref aperçu des faits anatomo-cliniques qui pourront faire comprendre et expliquer les faits cliniques.

Lésions de l'hypophyse dans le diabète

Limdblom a signalé l'atrophie de la glande chez les diabétiques.

Erich Krauss relate également une diminution de la taille et du poids de l'hypophyse; il insiste sur les altérations du lobe antérieur glandulaire, dont les cellules acidophiles seraient moins nombreuses, plus petites, auraient un noyau pycnotique et dont les cellules basophiles auraient un protoplasme aéro-laire; il trouve par places des zones d'hyperplasie fœtale; il indique également des lésions de sclérose. Il y aurait en somme un état dégénératif des cellules éosinophiles que l'auteur retrouva d'ailleurs chez le chat dépancréaté.

Ces lésions n'ont pas été rencontrées par Verron ni par Schwab, ni par Shields Warren; par contre,

M. Labbé et Petresco retrouvent toutes les lésions décrites par Krauss : l'atrophie de l'hypophyse qu'ils signalent dans les deux tiers des cas, la raréfaction des cellules acidophiles du lobe antérieur, leur aspect ratatiné, la pycnose nucléaire, l'aspect aérotaire du cytoplasme des cellules basophiles; seule leur paraît exceptionnelle la présence de foyer d'hyperplasie.

Il y aurait en somme chez le diabétiques des signes histologiques permettant de penser à une insuffisance fonctionnelle de l'hypophyse.

Par contre, dans les cas de diabète avec acromégalie tous les auteurs sont unanimes à constater une hyperplasie cellulaire éosinophile de l'hypophyse.

Dans la maladie de Simmonds au contraire, May et Robert constatent 25 cas d'atrophie du lobe antérieur de l'hypophyse sur 40 autopsies, avec diminution du poids de la glande qui pèse 20 à 30 mgr. au lieu de 60 mgr., sclérose atrophique avec morcellement et enserrement des seuls lobes antérieurs par le tissu fibreux.

Expérimentalement, Rémy Collin et ses collaborateurs ont parfaitement analysé, chez le cobaye, les réactions de l'hypophyse à l'hypoglycémie insulinique. Il y a pour ces auteurs, au cours de l'hypoglycémie déterminée par l'injection de l'insuline : 1° une production abondante de colloïde; 2° une excrétion correspondante de colloïde, deux signes histologiques qui peuvent être interprétés comme traduisant un hyperfonctionnement réactionnel de l'hypophyse.

Léon Binet avec J. Verne et R. Messimy fit des

examens sur l'hypophyse de chiens atteints de diabète pancréatique grave secondaire à une dépancréatation totale. Dans le lobe antérieur, il remarqua sur les coupes colorées avec le procédé de Mann (éosine, bleu de méthylène) la prédominance marquée des cellules éosinophiles (soit granulations éosinophiles soit éosinophilie diffuse du protoplasme). Le noyau de ces cellules présente des variations de chromaticité et parfois un aspect pycnotique. Si l'on traite la coupe par la méthode de Heidenhain (hématoxyline de fer), on constate la présence d'un très grand nombre de cellules au même stade contenant des grains sidérophiles.

Enfin la méthode de Regaud montre que ces mêmes cellules sont bourrées de mitochondries.

Donc il existe une prédominance de cellules qui sont à la fois éosinophiles, sidérophiles et riches en mitochondries. Si l'on se rapporte aux faits décrits par R. Collin, les cellules ainsi caractérisées sont des cellules jeunes, en pleine activité et telles qu'on les voit au début du cycle sécrétoire de la portion glandulaire de l'hypophyse. Contrastant avec l'abondance de ces cellules, Binet remarqua la rareté des cellules chromophobes et cyanophiles, des plages de cellules d'aspect vitreux et des cellules en fonte colloïde. Dans le lobe intermédiaire, il note la présence de nombreux petits kystes à revêtement épithélial remplis de colloïde. Enfin le lobe nerveux renferme aussi une quantité excessive de colloïde soit intravasculaire, soit interstitielle, soit encore à l'intérieur de vésicules situées à la limite du lobe intermédiaire.

De telles données semblent donc bien montrer l'existence d'une fonction glycorégulatrice de la glande pituitaire.

Lésions de l'hypothalamus dans le diabète

Les mêmes travaux de Rathery et Froment cités plus haut dans les données expérimentales font état aussi des lésions de l'hypothalamus dans le diabète.

Dresel et Lévy examinant systématiquement le cerveau des diabétiques, découvrent des lésions très particulières par leur aspect histologique et leur localisation.

Ces auteurs constatent une infiltration de la névroglie par des dépôts lipoprotéiniques avec par places des calcifications et des dépôts de pigments ferriques; les cellules ganglionnaires présentent des signes d'atrophie, des aspects de dégénérescence et d'émiettement de la chromatine. Ces lésions touchent la partie externe du globus pallidus prédominant sur son quart supérieur et sont bilatérales. D'après eux ces lésions retentissent sur l'appareil glyco-régulateur qu'ils ont décrit avec Brugsch, appareil constitué par deux groupes de cellules situés dans le noyau dorsal du vague et subordonnés à un autre groupe placé dans la fin du noyau lenticulaire autour du 3^e ventricule et qu'ils appellent noyau péri-ventriculaire.

Morgan, Vonderahe et Malone ont comparé l'aspect histologique de l'hypothalamus chez 15 diabétiques

et chez 5 sujets morts d'affections diverses. Chez les diabétiques, ils ont observé des lésions de ramollissement avec diminution du nombre des cellules ganglionnaires (46 % en moyenne) et chromatolyse. Ces lésions prédominent de façon très nette sur les noyaux de l'hypothalamus antérieur et en particulier sur le noyau paraventriculaire, les autres noyaux étant peu touchés et de façon irrégulière. La constance et la localisation de ces lésions font penser aux auteurs qu'elles interviennent dans le déterminisme du diabète sucré.

Mais n'oublions pas l'action possible de la sécrétion hypophysaire sur l'hypothalamus et contentons-nous pour l'instant de croire à une coordination des deux facteurs.

CHAPITRE II

SYNDROMES HYPOPHYSAIRES ET DIABETE

Les faits cliniques montrent de toute évidence qu'il y a une corrélation manifeste entre les syndromes hypophysaires et les troubles du métabolisme des glucides. Nous verrons dans ce chapitre que les syndromes d'hyperpituitarisme, acromégalie et maladie de Cushing, sont la plupart du temps accompagnés d'hyperglycémie et de glycosurie ; que les syndromes d'hypopituitarisme, diabète insipide, syndrome adipo-génital, maladie de Simmonds, sont souvent caractérisés par une tolérance exagérée aux hydrates de carbone; que les tumeurs hypophysaires sont accompagnées soit d'hyperglycémie soit d'un taux de glucose sanguin diminué suivant qu'elles entraînent un hyperfonctionnement ou un hypofonctionnement de l'hypophyse; que la tuberculose et les gommes syphilitiques même de l'hypophyse sont associées avec un trouble manifeste du métabolisme des glucides.

A. — Hyperpituitarisme

1° ACROMÉGALIE. — Dès les premières observations d'acromégalie et de gigantisme on s'est aperçu que

la glycosurie et même le diabète accompagnaient souvent ces maladies.

Avec Pierre Marie on parlait de glycosurie dans la moitié des cas environ.

Pour Cushing et Davidoff actuellement, il y a 25 % de glycosurie simple et 12 % de diabète.

Marañon et Morros donnent une proportion de 15 %.

Hanseumann, Hinsdale, V. Arnold estiment que le nombre des vrais diabètes va de 12 % à 9 %.

Borchard auparavant donnait 35 % de diabète et 5 % de glycosurie.

Ainsi la plupart liait les glycosuries à un trouble glycorégulateur non diabétique.

En fait, on peut distinguer dans les affections hypophysaires trois groupes de faits :

1° Un trouble glycorégulateur latent, révélé par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Il est constant et a été retrouvé dans tous les cas où il n'y avait pas de glycosurie.

2° Une glycosurie modérée, intermittente sans syndrome d'hyperglycémie.

3° Un véritable diabète bénin ou grave pouvant s'accompagner d'acidose ou de dénutrition azotée et aboutir au coma diabétique.

Le syndrome diabétique se rencontre au grand complet chez les malades atteints d'adénome antihypophysaire acidophile : la polyphagie, la polydipsie, la polyurie sont intenses. Le taux du sucre éliminé peut atteindre 700 à 1.500 grammes par jour; les métabo-

lismes azotés, phosphatiques et calciques sont en général normaux.

Ce diabète procède par véritables vagues se déclenchant en même temps que les poussées d'hyperpituitarisme et suivies de phases d'accalmie (Cushing).

Malgré la quantité de sucre éliminé, ce diabète est souvent bien toléré : il ne s'accompagne pas de dénutrition; l'acidose est exceptionnelle, le coma très rare. Il réagit en général bien au régime et la glycosurie cesse par simple réduction des hydrocarbonés. L'action de l'insuline est variable : il y a souvent insulino-résistance absolue (Ulrich, Malher et Pasterny). Hetzel, Colwelle dans un cas, Fitz, Cushing et Davidoff dans 4 cas ont observé un certain degré d'insulino-résistance. M. Labbé, Escalier et Gilbert Dreyfus pensent qu'il y a seulement une insulino-résistance relative.

Au point de vue thérapeutique ce diabète est influencé favorablement par l'hypophysectomie (Cushing et Davidoff) et par la radiothérapie hypophysaire.

Cushing et Davidoff présentent l'observation d'un acromégale de 22 ans avec une glycosurie à 9 gr. 5 et une glycémie à 1 gr. 4 qui après hypophysectomie voit tomber sa glycémie à 1 gr. 2 puis à 0 gr. 9 et sa glycosurie disparaître.

Walton a rapporté un cas où l'hypophysectomie totale paraît avoir amené une guérison radicale et durable du diabète, le malade ayant été revu trois ans après l'intervention.

De nombreuses observations montrent une amélioration du diabète avec acromégalie par la radiothérapie hypophysaire.

Une observation de F. Rathery présente un cas d'hyperpituitarisme, acromégalie et diabète bronzé avec insulino-résistance amélioré par l'irradiation de l'hypophyse.

Il nous faut noter dans ces faits cliniques l'association d'acromégalie avec une tolérance exagérée aux hydrates de carbone. E. Kost, A. Lyrnan, Cavanagh et P. R. Patek, puis Del Castillo et Caul rapportent chacun le cas d'un adénome mixte de l'hypophyse réalisant l'« acromégalie fugitive » de Bailey et Cushing ou syndrome de Dott et Bailey où l'augmentation de tolérance aux hydrates de carbone est due en fait à un état d'insuffisance hypophysaire produit soit par compression du reste de la glande par l'adénome (Cushing) soit par altération fonctionnelle entraînant un trouble de la fonction somatotrope du lobe antérieur et des fonctions thyroïdes et du métabolisme glucidique.

En fait, la tolérance aux hydrates de carbone dans cette acromégalie est due à un hyperfonctionnement de l'hypophyse, ce qui contribue encore à associer hyperpituitarisme et diabète.

2° MALADIE DE CUSHING. — La maladie de Cushing, due classiquement à un adénome basophile de l'hypophyse, s'accompagne aussi de troubles du métabolisme des glucides.

Le véritable diabète est assez rare.

L'hyperglycémie permanente et la glycosurie alimentaire sont plus fréquentes.

Ce que l'on observe le plus souvent, c'est une glycémie à jeun normale, mais avec des réactions très spéciales à l'ingestion de glucose et à l'injection d'insuline. L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée donne, chez ces sujets qui ont une glycémie de 1 gr. 10 à 1 gr. 15 environ, une courbe qui monte plus haut que chez des sujets normaux, à 2 gr. et 2 gr. 50 et qui se prolonge plus longtemps, souvent plus de 2 heures et même 3 heures après l'ingestion de glucose.

Inversement, l'épreuve de l'hypoglycémie insulinique donne aussi des réactions exagérées, mais en sens inverse. Dans un cas de Hildebrand, la glycémie passa de 1 gr. 11 à 0 gr. 62 après injection de 15 unités d'insuline. Enfin, dans un quart des cas, il n'y a aucun trouble de la glycorégulation.

En résumé, le diabète vrai est rare, mais il existe fréquemment une sorte de déséquilibre dans la régulation des glucides qui rend ces sujets à la fois plus sensible au glucose et à l'insuline ce qui semblerait infirmer l'idée d'une participation hypophysaire à ce diabète, car dans ce cas on observerait une hyperglycémie provoquée plutôt minime et une hypoglycémie insulinique tellement réduite qu'on pourrait parler d'insulino-résistance.

Cependant, la radiothérapie hypophysaire est susceptible dans ces cas de faire disparaître l'hyperglycémie (Cushing, Pende).

3° DANS CERTAINS ÉTATS PHYSIO-PATHOLOGIQUES où l'hyperfonctionnement de l'hypophyse n'est pas di-

rectement la cause mais où il est associé par corrélation endocrinienne, il existe des troubles du métabolisme des hydrates de carbone avec glycosurie. Ainsi il faut noter la fréquence des glycosuries gravidiques : 11,8 % d'après Reichenstein. Or Erdheim et Stumme les premiers ont démontré qu'au cours de la gravidité on observe un élargissement de l'antehypophyse.

Ces données ont suggéré à Mares Cahame de rechercher l'influence de l'injection d'extraits d'hypophyse des animaux gravides sur la glycémie. Et il a noté que, dans chaque cas, la glycémie augmentait.

Les glycosuries gravidiques doivent donc bien, semble-t-il, être rattachées à un hyperfonctionnement hypophysaire.

4° L'INFLUENCE DE LA TAILLE sur l'apparition du diabète doit, nous semble-t-il, être étudiée, car ce facteur étiologique est en rapport avec plusieurs sécrétions endocrines et en particulier avec celle de l'hypophyse. Depuis les travaux des physiologistes Caselli, Cushing, Geller, Smith et Allen sur l'hypophysectomie et l'arrêt de la croissance ; de Cushing, Davidoff, Camus et Roussy sur l'injection d'extrait hypophysaire et le gigantisme ; et depuis ceux des cliniciens Launois, Roy, Sternberg, Gudernatsch sur le gigantisme et l'hyperfonctionnement de l'hypophyse ; de Rossle sur le nanisme et l'hypofonctionnement de cette glande, l'intervention de l'hypophyse dans les phénomènes de croissance constitue, à l'heure actuelle, une des seules propriétés dont la possession n'ait pas été contestée à l'hypophyse.

Or, on s'est aperçu que l'influence de la taille pouvait jouer un rôle dans l'étiologie du diabète.

Aux Etats-Unis, divers médecins pensent que cette affection apparaît le plus souvent chez des enfants trop grands pour leur âge et que cette hypertrophie staturale est un facteur étiologique important.

P. White relate que la taille est supérieure à la moyenne de l'âge de 2 pouces 7 dans 90 % des cas.

Ladd de même dit qu'elle est supérieure de 1 pouce et plus dans 88 % des cas.

Pour d'autres auteurs aussi, Spencer, Boyd et Nelson, Rabinowitch et Bazin, les hautes statures se rencontrent dans 50 à 60 % des cas.

En France, M. Labbé a rapporté quelques observations d'enfants diabétiques dont la taille dépassait de 5,7 à 12 % les moyennes. Par contre, Nobécourt, sur 100 diabétiques en a trouvé 45 de stature moyenne, 9 de haute stature, 45 de stature réduite ; chez les diabétiques de petite stature, l'affection revêt des caractères particuliers qui permettent d'individualiser un « diabète avec hypotrophie » ; et l'auteur pense qu'il est possible que le trouble de la croissance et le diabète soient dus à un facteur commun.

Or, nous avons vu que les troubles de la croissance peuvent être imputés sans conteste à l'hypophyse. Il se pourrait donc bien que le diabète soit dû lui aussi pour une part à des troubles hypophysaires.

Nous nous contenterons cependant d'exposer ces faits qui ne sont actuellement que des statistiques incomplètes et même contradictoires et de soulever l'idée de cette étiologie possible sans chercher pour l'instant à la confirmer.

B. — Hypopituitarisme

Nous allons étudier maintenant comment se comporte le métabolisme des hydrates de carbone dans les insuffisances hypophysaires soit acquises soit faisant partie des grands syndromes endocriniens.

1° Dans les INSUFFISANCES ANTEHYPOPHYSAIRES ACQUISES nous nous rapporterons aux statistiques de May et Robert qui, sur 40 cas de cachexie hypophysaire, ont vu à l'autopsie 25 fois une atrophie simple de lobe antérieur, 5 fois un adénome, 3 fois une sclérose inflammatoire, 2 fois un cancer, 2 fois un kyste, une fois une gomme syphilitique et 2 fois des altérations post-traumatiques.

Dans tous ces cas d'insuffisance antéhypophysaire, le métabolisme des hydrates de carbone est toujours fortement perturbé, bien que son dérèglement ne donne lieu à aucune manifestation clinique bruyante. Le taux de la glycémie à jeûn se tient aux limites les plus inférieures de la normale, souvent même au-dessous : entre 0 gr. 70 et 0 gr. 90 ‰. Il existe surtout une sensibilité exagérée vis-à-vis de tous les agents hypoglycémians ; c'est ainsi que l'injection de doses minimes de phloridzine et surtout d'insuline suffit à provoquer l'apparition de crises hypoglycémiques impressionnantes.

Tout dernièrement, E. Chabrol, R. Labre, G. Ferrand et Mlle Berton ont rapporté l'observation d'un coma hypoglycémique chez une addisonienne chez qui, à l'autopsie, ils découvrirent une atrophie sclé-

reuse de l'hypophyse, de la thyroïde et d'une surrénale.

2° LES GRANDS SYNDROMES ENDOCRINIENS D'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE comprennent aussi dans leur symptomatologie des troubles de la glycorégulation.

— Dans le *diabète insipide*, la glycosurie est rare : moins de 2 % ; la glycosurie alimentaire est moins rare, mais ce sont surtout les troubles de la glycorégulation, appréciée par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée, qui sont fréquents : 5 fois sur les 6 malades étudiés par M. Labré et G. Dreyfus.

Ces glycosuries paraissent paradoxales, mais peuvent être très bien expliquées par une origine tubérienne et actuellement encore les avis sont partagés sur l'origine hypophysaire ou infundibulo-tubérienne du diabète insipide.

— Dans les *syndromes adiposo-génitaux*, l'intolérance hydrocarbonée est augmentée ; l'association de glycosurie permet d'affirmer que le syndrome adiposo-génital est d'origine infundibulaire et non hypophysaire.

G. Guillaïn et J. Decourt ont publié l'observation d'un jeune malade atteint de syndrome adiposo-génital dont la taille était de 1 m. 37, le poids de 49 kgs, le métabolisme basal de 49 % et chez qui la glycémie était de 0 gr. 70 ‰.

Sendrail mentionne aussi l'existence d'hypoglycémie au cours de syndromes adiposo-génitaux.

Snapper et Van Creffeld ont constaté une hypoglycémie de 0 gr. 30 et de 0 gr. 46 chez un enfant de 7 ans atteint de dystrophie adiposo-génitale.

— Dans la maladie de Simmonds, il existe fréquemment de l'hypoglycémie à jeûn. La glycémie oscille entre 0 gr. 70 et 0 gr. 90. On constate une sensibilité exagérée aux hypoglycémiantes. Par contre, l'hyperglycémie provoquée est habituellement du type normal.

C. — Tumeurs de l'hypophyse

Il nous faut distinguer entre les tumeurs qui engendrent un hyperfonctionnement de la glande et celles qui inhibent ce fonctionnement soit par compression soit par quelques altérations fonctionnelles.

Dans les premières, il faut ranger évidemment les *adénomes chromophiles*, soit éosinophiles, soit à prédominance basophile. Nous savons en effet que ceux-là sont producteurs de l'acromégalie et du gigantisme et nous avons vu plus haut que ces deux syndromes sont généralement accompagnés de diabète. Les autres, producteurs de la maladie de Cushing, sont aussi associés à de l'hyperglycémie et de la glycosurie.

Cependant Lloyd a rapporté une observation classique d'un malade atteint d'hypoglycémie chez qui il a trouvé un adénome hypophysaire et une hyperplasie adénomateuse des îlots de Langerhans. Wilder a décrit aussi une affection qu'il a nommée « hypoglycémie spontanée hypophysaire » avec hyperplasie pancréatique diffuse et des signes de suractivité hypophysaire. Il semble que dans ces deux cas l'hy-

poglycémie avec hyperfonctionnement hypophysaire soit due à une hypersécrétion de pancréato-stimuline (Rivoire).

Les secondes, elles, englobent d'abord les *adénomes chromophobes* qu'un très grand nombre de chirurgiens trouvent dans les cas de syndrome adiposo-génital et qui paraissent en être la cause. Or nous avons vu plus haut que la maladie de Babinski-Fröhlich est accompagnée d'une tolérance exagérée aux hydrates de carbone. Et Rivoire impute l'hypoglycémie des adénomes chromophobes à une hypocréation de l'hormone contra-insuline.

Elles comprennent aussi les *tumeurs de la poche de Rathke*, les tumeurs infundibuliformes avec syndrome adiposo-génital qui sont accompagnées d'hypoglycémie. Cushing a vu chez une femme de 40 ans atteinte d'une telle affection une tolérance au lévulose de 300 gr.; chez une autre malade de 55 ans, la tolérance atteignait 400 gr.

D. — Affections diverses de l'hypophyse

Les syndromes hypophysaires vrais accompagnés ou non de tumeurs ne sont pas les seuls à être associés au diabète. Les affections quelconques qui peuvent se localiser sur l'hypophyse même sans donner de signes cliniques de disfonctionnement hypophysaire sont aussi quelquefois accompagnés d'un trouble de métabolisme des hydrates de carbone.

C'est ainsi que le diabète a été signalé dans des

cas de *tuberculose* et de *gomme syphilitique* de l'hypophyse.

Nous allons résumer une observation de Lucien et Parisot sur un cas de tuberculose de l'hypophyse avec diabète sucré rapportée à la *Revue de Neurologie* en 1909.

OBSERVATION

Femme de 65 ans. R.A.S. dans ses antécédents héréditaires, collatéraux et personnels.

En octobre 1908, atteinte de polyurie, polydipsie, polyphagie. En mars 1909, elle prend froid et touse, s'alite. Apparition d'œdème des jambes.

L'examen révèle le 6 mars : diurèse 4 à 6 litres par 24 heures.

Glycosurie totale : 214 gr.

Urée dans les urines : 4 gr. 04 ‰. 18 gr. 18 au total.

On institue un régime : baisse de l'urée, la glycosurie se maintient entre 200 et 300 gr. par jour.

L'opothérapie hépatique prescrite pendant 10 jours ne donne aucune modification.

L'examen de l'appareil digestif est normal.

L'examen cardiaque montre des bruits sourds, pas de souffle, par d'hypertrophie cardiaque.

Pouls régulier, égal, mais faible, hypotendu (12 à 13 cm. de Hg au Potain).

L'auscultation des poumons montre des signes caractéristiques d'une infiltration tuberculeuse du sommet gauche ; crachats peu abondants, muco-purulents. A diverses reprises, légères élévations de température entre 38° et 39°.

Subitement un matin, vertiges en se levant et mort en quelques minutes.

L'autopsie montre que la mort est due à une hémorragie sous-arachnoïdienne.

Poumons : gros tubercules caséeux.

Foie : normal.

Pancréas : normal.

Hypophyse : 0 gr. 73 ; taille normale ; pas de lésions macroscopiques.

L'examen histologique montre macroscopiquement sur des coupes colorées de petits tubercules miliaires et des nodules fibreux.

Microscopiquement : dilatation marquée des vaisseaux sanguins ; capillaires remplis de globules rouges présentant à leur intérieur de nombreuses granulations pigmentaires ; dans certains, présence nette de colloïde.

Le lobe postérieur n'offre aucune altération à signaler.

Le lobe antérieur a sa structure générale conservée.

Travées cellulaires normales ; les cellules chromophobes et chromophiles, éosinophiles et basophiles sont d'aspect normal. Très peu de substance colloïde épanchée entre les éléments cellulaires. Ceux-ci ne constituent pas de la sorte des figures pseudo-acineuses.

Les lésions hypophysaires sont caractérisées par des lésions véritablement spécifiques : formations nodulaires et tubercules typiques, d'autre part, par des zones d'infiltration leucocytaire et de sclérose distribuées irrégulièrement.

Il s'agit donc d'une tuberculose miliaire de l'hypophyse avec sclérose partielle de la glande. Mais en aucune façon il ne s'agit de lésions à proprement parler destructives de la glande et il y a une intégrité parfaite d'une grande partie de l'organe.

Ainsi, dans cette observation pleine d'intérêt, il semble bien que les troubles du métabolisme des hydrates de carbone sont dus à un dysfonctionnement hypophysaire et peut-être bien à lui seul.

En effet, le régime n'a pas été capable de faire baisser la glycosurie ; il est vrai que l'insuline n'était pas là pour le compléter et que nous ne connaissons pas les taux de la glycémie.

Mais, d'autre part, l'autopsie nous révèle que le foie et le pancréas étaient absolument normaux et que seule l'hypophyse était lésée. N'est-il pas trop présomptueux de penser qu'elle fut la seule cause du diabète puisque l'examen histologique montre qu'elle seule est atteinte de toutes les glandes qu'on a rendu responsables de cette affection ? Il est vrai cependant que cet examen ne peut juger de la suffisance de la sécrétion endocrine du pancréas qui ne dépend pas seulement de l'intégrité de l'organe mais aussi de facteurs de régulation nerveux et hormonaux.

Quoi qu'il en soit, si l'on peut admettre sans conteste l'hypophyse comme étant une cause au moins adjuvante du diabète, il nous faut dans ce cas présent, savoir par quel mécanisme ces lésions de l'hypophyse ont entraîné le diabète.

Nous avons vu qu'il n'y avait pas de lésions destructives à proprement parler et que l'intégrité de la glande était maintenue dans sa plus grande partie. Donc pas d'hypofonctionnement.

D'autre part, il n'y a pas de signes histologiques d'hyperfonctionnement ; pas d'hyperplasie

cellulaire éosinophile, pas de présence de colloïde en grande quantité. On trouve seulement des signes évidents d'hyperhémie par vasodilatation ; en admettant qu'elle soit un signe de défense contre les lésions tuberculeuses, comme il existe de la vasodilatation autour de toutes lésions organiques en évolution, il faut pourtant admettre que la glande est de ce fait portée dans un certain état d'hyperfonctionnement qui fut la cause du diabète.

C'est peut-être par ce même mécanisme qu'il faut expliquer les cas de diabète associés à une gomme syphilitique de l'hypophyse et dont Cushing a rapporté un cas.

CHAPITRE III

AFFECTIONS DE L'HYPOTHALAMUS ET DIABETE

Nous avons vu comment l'expérimentation a établi que l'hypothalamus doit participer au contrôle du métabolisme hydrocarboné ; nous avons conclu alors que cette participation n'infirmait en aucune façon le rôle de l'hypophyse, mais qu'au contraire, elle le confirmait puisqu'on sait les étroites relations qui les unissent anatomiquement et physiologiquement.

Les travaux déjà cités de F. Rathery, F. Froment et D. Bargeton apportent des faits cliniques qui vérifient cette participation hypothalamique dans le métabolisme glucidique.

M. Labbé et Gilbert Dreyfus Weissenbach montrent la fréquence au cours du diabète insipide, d'un trouble discret ou net du métabolisme hydrocarboné décelé par une réponse anormale à l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée. Achard et Binet, Marinesco, Kauffmann, Costa et Droganescio font les mêmes constatations par différentes méthodes ; en réalité, il ne s'agit jamais de diabète sévère mais de petits troubles dans l'utilisation des glucides.

Le syndrome adiposo-génital, les troubles de la

thermo-régulation sont aussi associés à des troubles du métabolisme hydrocarboné. Mais si l'origine hypothalamique de ces trois affections est admise, n'oublions pas que, tout au moins pour les deux premières, l'hypophyse joue aussi son rôle.

Falta signale un diabète apparu à la suite d'une plaie par fleuret qui pénétra par l'orbite et blessa la région du troisième ventricule.

Kretschner rapporte deux cas de diabète après fracture de la base du crâne, et Lhermitte un cas à la suite d'une blessure par balle qui avait pénétré entre le lobe frontal et le lobe temporal droit.

May, Lhermitte et Kaplan rapportent l'observation d'un malade atteint brusquement d'un hémisyndrome cérébelleux dû à un ramollissement cérébelleux gauche par artérite syphilitique et chez qui apparut deux mois après une polydipsie et une forte glycémie avec une glycosurie qui atteignit 220 gr. par jour. Malgré l'insuline il n'y a aucune amélioration et le malade meurt un mois et demi après. L'autopsie montre des lésions méningo-vasculaires syphilitiques affectant surtout la base du troisième ventricule. L'hypophyse était normale.

Enfin, F. Rathery rapporte une de ses observations qui paraît très caractérisée. Résumons-la :

OBSERVATION

Un malade acromégale non diabétique subit une hypophysectomie pour un adénome éosinophile vérifié histologiquement. Pendant l'intervention, le cerveau est

difficile à récliner et il y a une petite hémorragie provenant du bulbe olfactif et du point de pression de l'écarteur.

Deux jours après l'intervention, la glycémie s'élève à 2 gr. 50, la glycosurie apparaît, puis augmente ; enfin un diabète consomptif se constitue avec une glycémie à 3 gr. 76, une glycosurie à 472 gr. par 24 heures et une réaction de Erhardt positive.

On institue un traitement par l'insuline ; on doit injecter jusqu'à 125 unités par jour pour faire disparaître la glycosurie ; puis on peut diminuer progressivement les doses et dix-sept mois après l'intervention, on abandonne complètement l'insuline.

Pendant plus d'un an, les examens sanguins et urinaires sont normaux malgré un régime normal.

Un jour, le sujet fait une chute de bicyclette qui entraîne un traumatisme violent de la région frontale gauche. Quelques jours après cet accident, deux ans et quatre mois après l'intervention, dix-sept mois après la cessation du traitement insulinique, un diabète apparaît avec une glycosurie de 326 gr. par jour, une glycémie de 2 gr. 50, une réaction de Gerhardt négative. Cette fois, la dose d'insuline nécessaire ne dépasse pas 50 unités. Au bout de quatre mois, la glycosurie disparaît, la glycémie retombe à 1 gr. 15 malgré la cessation de l'insuline et l'institution d'un régime mixte riche en glucides.

Et cet auteur de conclure : qu'une lésion hypothalamique peut provoquer l'apparition d'un diabète véritable dont la durée peut dépasser plusieurs mois ; que l'hypophyse n'y est pas nécessaire puisque ce diabète s'est manifesté après une hypophysectomie et qu'enfin, ce diabète fut sensible à l'insuline et qu'il finit même par disparaître. Ces faits semblent per-

mettre d'individualiser un diabète hypothalamique avec grande sensibilité à l'insuline et avec évolution régressive.

Nous nous contenterons seulement d'énoncer cette conclusion.

TROISIÈME PARTIE

DONNÉES THÉRAPEUTIQUES

CHAPITRE PREMIER

TRAITEMENT INSULINIQUE INSULINO-RESISTANCE

En 1922, quand Banting, Best, Collip et Mac Leod découvrirent l'insuline, le traitement du diabète fit un bond de géant et l'avenir des diabétiques s'éclaira de nouveaux espoirs. Depuis, l'insuline a tenu ce qu'on attendait d'elle et a été considérée comme le seul traitement efficace du diabète.

Mais il ne faudrait pas en tirer aussitôt des déductions définitives sur la pathogénie du diabète.

L'action de l'insuline n'est pas une preuve que le diabète est dû uniquement à une insuffisance de la sécrétion interne du pancréas ; on a vu plus haut qu'elle corrige aussi bien le diabète neurogène obtenu par cautérisation du cerveau intermédiaire (Stierck) où le diabète hypothalamique (F. Rathery, P. Froment, D. Bargeton) chez lesquels le pancréas est sûrement hors de cause.

Le rôle de l'insuline dans certains cas paraît susceptible non pas de renforcer la sécrétion interne du pancréas, mais de neutraliser l'excès d'hormone hyperglycémiante et rétablir l'équilibre entre système hypoglycémiant et système hyperglycémiant insuf-

fisant, l'insuline peut aussi bien rabaisser le système hyperglycémiant trop actif. L'expérimentation nous a parfaitement démontré l'antagonisme entre l'insuline et l'hormone diabétogène.

Nous verrons enfin dans la suite de ce chapitre que l'insulino-résistance prouve plus l'insuffisance de l'insuline à lutter contre des facteurs hyperglycémians que son insuffisance à combler le déficit de la sécrétion interne du pancréas, puisque les doses énormes quelquefois employées sont nettement supérieures à la sécrétion d'un pancréas tout entier, d'après les physiologistes américains.

Insulino-résistance

En fait, cette notion d'insulino-résistance fut introduite dès 1923, deux ans après la découverte de l'insuline, par de nombreux auteurs qui s'étaient aperçus qu'il fallait dans certains cas employer des doses d'insuline beaucoup plus élevées que normalement et sans résultat appréciable. En effet, les cliniciens et les physiologistes ont fixé à environ 1 gr. 50 à 2 gr. la quantité de glucose métabolisée par une unité d'insuline. Or, pour un régime donné, on s'aperçut qu'il fallait quelquefois des doses d'insuline 3 ou 4 fois supérieures à celles normalement prévisibles.

Dès 1926, Mauriac et Aubertin consacraient une étude à cette résistance à l'insuline.

Puis Falta à Vienne, Rathery et Labbé en France

ont consacré à cette question une grande partie de leurs travaux.

Actuellement, comment peut-on définir cette notion d'insulino-résistance et quand est-on en droit de dire qu'un diabète est insulino-résistant.

Pour asseoir sur des bases solides la définition de l'insulino-résistance, deux conditions doivent être réalisées :

1° L'insuline ne doit exercer sur la glycémie du malade aucun effet appréciable ; c'est là une notion capitale ;

2° Le malade présentant pour un régime fixe une glycosurie et une acétonurie approximativement constantes, l'adjonction d'insuline ne doit déterminer aucune diminution de la glycosurie ni de l'acétonurie.

Les observations répondant à des conditions sont exceptionnelles.

D'autre part, il faut se méfier des fausses insulino-résistances qui proviennent de causes matérielles ou techniques qu'il faut signaler :

— Ainsi beaucoup proclament l'insuffisance de l'insuline simplement parce qu'ils ne savent pas l'employer et n'en obtiennent pas les résultats attendus ; ils se contentent d'injecter de l'insuline pour faire cesser une glycosurie sans prescrire un régime dûment équilibré et pesé.

De même certains malades abandonnent toutes contraintes de régime et font de gros écarts sous prétexte qu'ils vont bien depuis quelque temps.

Quelquefois encore, le défaut d'action de l'insuline

tient à ce qu'elle est mal administrée ; on ne donne pas de doses suffisantes ; on fait les injections à des heures où l'insuline agit en dehors des digestions, en dehors des clochers d'hyperglycémie nyctémérales qui sont propres à chaque malade ; l'insuline est mal absorbée par les tissus de la cuisse ou de la fesse qui ont reçu de nombreuses injections et qui sont sclérosés, et une partie de la solution injectée ressort par l'orifice de la piqûre ; le produit employé est peu actif par faute technique de fabrication ou de titrage.

Une des causes principales d'erreur vient aussi de la tricherie du malade qui prétend suivre son régime et ne l'observe en aucune façon.

Enfin il faut considérer le cas des glycosuries qui ne dépendent pas du diabète sucré, et où naturellement le traitement insulinié ne donne pas de résultats satisfaisants ; ainsi le diabète rénale, les glycosuries d'origine hépatique.

Après avoir éliminé toutes les causes d'erreur, il nous est possible actuellement de limiter l'insulino-résistance grâce à trois épreuves :

La *première* et la plus simple, proposée par Falta, consiste à supprimer complètement l'insuline pendant 24 heures chez un diabétique en traitement. Chez le diabétique simple, cette suppression suffit pour faire reparaitre une glycosurie du même ordre de grandeur qu'avant le traitement et qui disparaît dès qu'on reprend les injections. Dans le diabète insulino-résistant, par contre, cette suppression n'amène que des modifications très légères de la gly-

cosurie, souvent même nulles. L'insuline n'a donc, d'après ce test, que très peu d'action dans ces cas.

La *deuxième*, également due à Falta et Boller, n'est en somme qu'une variante de la précédente. Pour la déterminer, on met le malade à un régime fixe et on administre l'insuline jusqu'à disparition complète de la glycosurie. Alors, et alors seulement, on supprime l'insuline pour 24 heures. La quantité de sucre excrété est celle que permet de métaboliser la dose quotidienne d'insuline. En divisant le nombre de grammes de glucose par le nombre d'unités, on obtient l'équivalent insulinique en glucose. On admet généralement qu'une unité d'insuline permet de métaboliser 1 gr. 5 à 2 gr. de sucre et on pourrait, d'après cette méthode, parler d'insulino-résistance si ce coefficient tombe au-dessous de 1. Mais cette méthode semble prêter à discussion ; en effet il faudrait d'abord déterminer avec précision quel est ce coefficient d'utilisation hydrocarbonée d'une unité d'insuline ; or, l'accord n'est pas unanime ; M. Labbé pense qu'il serait plutôt de 1 gr. Ensuite il faudrait admettre que l'insuline agit avec une activité constante dans l'organisme où on l'injecte ; enfin toutes sortes de réactions intermédiaires peuvent venir troubler le métabolisme final sans que nous soyons en droit de parler d'hypersensibilité ou de résistance à l'insuline.

La *troisième*, l'épreuve d'hypoglycémie provoquée, est la plus apte à juger la sensibilité du malade à l'insuline ; c'est l'épreuve de Radoslav-Sendrail. Elle consiste à injecter dans les veines du malade, à jeûn

depuis 12 heures, 12 unités d'insuline et à inscrire la courbe de la glycosurie par plusieurs examens de sang rapprochés.

Cette courbe et l'aire d'hypoglycémie, comparées à celles obtenues chez les diabétiques réagissant normalement à l'insuline constituent une preuve biologique importante.

Lorsqu'on injecte à un sujet normal 12 unités d'insuline par voie intra-veineuse, on détermine un abaissement de la glycémie de l'ordre de 53 %. Chez le diabétique le taux moyen d'abaissement est extrêmement voisin puisqu'il est de 49 % ; en principe il faut admettre qu'un diabétique est insulino-résistant lorsque l'abaissement de la glycosurie produit par l'injection intra-veineuse de 12 unités d'insuline est très inférieure à 49 %.

Cependant ce test peut être faussé, comme l'ont montré Labbé, Escalier et Dreyfus, Mauriac, Brons-tet, Saric et de Lachaud, par ce fait qu'une insulino-résistance biologique coexiste avec une insulino-sensibilité jugée normale au point de vue clinique. Enfin la question d'insulino-résistance a été envisagée d'un nouveau point de vue par les auteurs américains. Ils ont calculé, en tenant compte du coefficient d'utilisation des hydrates de carbone sous l'influence de l'insuline et de la dose d'insuline nécessaire pour maintenir en équilibre de nutrition un chien complètement dépancréaté, que l'homme de poids moyen avait besoin, pour métaboliser les hydrocarbonés indispensables à son entretien physiologique, d'une moyenne de 300 unités d'insuline par jour.

En réalité, en dehors des comas, aucun diabétique n'a jamais besoin d'une telle dose d'insuline ; même les diabétiques atteints d'une infection aiguë ou chronique, tuberculeux par exemple, n'ont besoin que de 120 à 140 unités. Et nous ne croyons pas qu'il faille atteindre la dose quotidienne de 300 unités, avec un régime strict de restriction hydrocarbonée pour pouvoir parler d'insulino-résistance.

Actuellement, les très nombreux auteurs ont rapporté des cas de résistance à l'insuline et il semble bien que nous devons croire à l'existence de l'insulino-résistance. De tous les cas publiés, il faut considérer deux formes d'insulino-résistance : une forme d'*insulino-résistance totale* où l'insuline n'exerce aucun effet appréciable sur la glycémie, la glycosurie et l'acétonurie ; une forme d'*insulino-résistance partielle* où l'insuline tout en ayant une action améliorante ne donne pas tous les résultats qu'on pourrait attendre d'elle.

I. — L'INSULINO-RÉSISTANCE TOTALE seule repose sur des bases solides, car elle est définie avec précision ; mais elle semble assez exceptionnelle. Cependant, Falta, Ulrich, Mahler et Pasterny ont relaté certains cas de cette espèce. Les cas les plus typiques sont les comas diabétiques insulino-résistants, donc suivis de mort .

D'après Labbé et Boulin, la mortalité des comas diabétiques est de 20 %. Mais pour cette étude de l'insulino-résistance, nous devons éliminer les cas où l'insuline ayant parfaitement réalisé son rôle, le malade meurt d'une complication pulmonaire, hépa-

tique, rénale ou d'un collapsus cardiaque. Mais il reste encore un groupe assez nombreux (4 cas sur 20 d'après Labbé) où, malgré l'injection d'insuline en quantité adéquate, le malade succombe en acidocétose.

L'insulino-résistance dans les comas apparaît sous plusieurs modalités. Tantôt chez un malade qui jusqu'ici supportait bien son diabète, et pour une faute de régime ou une infection quelconque apparaît un coma qui résiste à des doses énormes d'insuline : tel et le cas de Rathery et Sigwald. Tantôt la malade jamais traitée fait un coma qui se révèle d'emblée résistant à l'insuline. Tantôt le coma peut être jugulé mais avec des doses très grandes (2.100 unités dans le cas de Rathery et Froment).

A ce propos, Rathery, Froment et Bachmann font remarquer qu'il ne faut plus, comme autrefois, croire que 300 unités sont suffisantes pour sortir le malade d'un coma et que les doses actuelles atteignent 1.000 unités et les dépassent.

Ces cas de comas diabétiques insulino-résistants, sans être très fréquents, sont loin d'être exceptionnels.

En 1926, Mauriac et Aubertin signalent des cas observés par Strauss et Simon, Feinblatt, Cleveland et par eux-mêmes.

Déjà en 1923, Bock, Field et Adair déclaraient avoir observé sur 68 malades morts de coma diabétique en dix ans, 13 cas où l'insuline n'eut qu'une faible action sur la réserve alcaline qui se releva rapidement par l'administration de bicarbonate de soude.

En 1930, Rathery et Sigwald ont publié une observation très démonstrative où l'on voit un sujet tomber dans le coma et succomber malgré l'administration de 790 unités d'insuline avec 2 gr. 97 de corps cétoniques totaux, une réserve alcaline de 17 vol. 2 de CO₂ % une glycémie à 11 gr. 58 et une glycosurie de 38 gr. par litre.

En 1931, Labbé et Boulin à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris rapportent quatre exemples de comas insulino-résistants. En voici les résumés :

Première observation : Malade de 59 ans, atteint d'un diabète sans dénutrition, qui à l'occasion d'une infection pulmonaire, tombe dans le coma. Glycémie 4 gr. 95. Malgré l'injection de 380 unités d'insuline, les réactions de Legal et de Gerhardt restent positives et la réserve alcaline tombe de 20 à 12 vol. 6 de CO₂ pour 100. Mort.

Deuxième observation : Malade de 36 ans atteinte de diabète avec dénutrition, tombe dans le coma. Malgré l'injection de 140 unités d'insuline intraveineuse, la réserve alcaline ne se relève que de 11 à 26 vol. de CO₂ pour 100 et la malade succombe en acidose.

Troisième observation : Malade de 28 ans, atteint depuis 3 ans d'un diabète qu'il ne traite pas, tombe dans le coma.

Malgré l'injection de 100 unités d'insuline intraveineuse, il succombe une heure et demie après la mise en œuvre du traitement sans que la réaction de Gerhardt se soit le moins du monde atténuée.

Quatrième observation : Malade de 23 ans, atteinte de diabète avec dénutrition, par négligence thérapeutique, tombe dans le coma.

Malgré l'injection de 300 unités d'insuline, elle reste dans le coma. Les réactions de Legal et de Gerhardi persistent et la malade succombe.

Dans ce cas, à l'acidose, s'est surajouté un processus de collapsus cardiaque.

En 1934, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Labbé et Boulin rapportaient encore un cas particulier de coma insulino-résistant. Dans cette observation ces auteurs mettent en relief plusieurs points très intéressants.

En premier lieu, le malade a guéri de son coma et c'est dans les jours qui ont suivi la guérison que s'est installée une insulino-résistance à évolution suraiguë se manifestant d'abord par la réapparition de la glycosurie, ensuite par la réapparition de l'acido-cétose. Dans les treize jours qu'avaient duré l'épisode terminal de ce diabète le malade avait reçu 3850 unités d'insuline par voie sous-cutanée ou intraveineuse sans succès.

Le deuxième point intéressant fut le résultat obtenu au cours de l'épreuve de l'hypoglycémie insulinique. En effet après injection intraveineuse de 12 unités d'insuline à jeun la glycémie s'éleva, passa en 20 minutes de 2 gr. 68 à 3 gr. 48 puis s'abaissa très lentement, mais 1 h. 30 après resta cependant supérieure de 0 gr. 35 à la glycémie à jeun. Sans doute Hess Taysen, Labbé, Escalier et Uhry ont-ils observé dans quelques cas chez les diabétiques et les sujets normaux à la suite d'une injection intra-veineuse de 12 unités d'insuline, une poussée hyperglycémique; mais cette poussée est de brève durée et de faible amplitu-

de et laisse place à la grande chute hypoglycémique. Dans cette observation au contraire, la poussée hyperglycémique est tout à fait différente tant par l'amplitude et la durée que par l'évolution non constituée par la chute hypoglycémique.

Le troisième point plein d'intérêt est la découverte à l'autopsie d'une *cirrhose pigmentaire hépato-pancréatique avec hémosidérose*, affection qui, contrairement à ce que pensait Falta, contribue à rendre ce malade particulièrement résistant à l'insuline; dans les causes de l'insulino-résistance de ce coma, Labbé indique aussi l'existence d'une suppuration ankystée ancienne.

L'autopsie de ce malade a montré enfin un fait très important et plein d'intérêt qu'il faudra nous rappeler quand nous arriverons aux conclusions de ce chapitre : le lobe antérieur de l'hypophyse était le siège d'une hyperplasie chromophile et le lobe intermédiaire kystique, preuve indiscutable d'un hyperpituitarisme.

Enfin, en 1937, F. Rathery, P. Froment et Bachmann ont rapporté aussi une observation de coma diabétique insulino-résistant dont nous donnons le résumé :

Cinquième observation : Malade de 39 ans, diabétique qui tombe dans le coma par négligence thérapeutique. En 23 heures, la malade reçoit 1470 unités d'insuline. La glycémie baisse de 10 gr. 8 à 5 gr. 01 ; la réserve alcaline monte de 7 vol. 7 à 41 vol. 7 de CO² pour 100 ; l'acétone dans le sang baisse de 9 gr. 268 à 0 gr. 106. Le malade succombe cependant.

L'autopsie montre une dégénérescence granulo-grais-

seuse extrêmement importante et étendue du foie à qui il faut peut-être imputer l'insulino-résistance ; forte congestion de la portion glandulaire de l'hypophyse. Gros kystes colloïdes dans le lobe intermédiaire.

Il faut souligner dans cette observation, l'emploi du chlorure de sodium qui fit monter le taux du chlore plasmatique et du chlore globulaire, laquelle remontée fit descendre la glycémie de 10 gr. 8 à 5 gr. 01.

L'existence de l'insulino-résistance totale semble donc bien admise, surtout celle des comas diabétiques rebelles à l'insulinothérapie dont il existe de nombreux cas incontestables.

II. — L'INSULINO-RÉSISTANCE PARTIELLE, elle, d'après sa définition même, paraît difficile à étayer. En effet, comment juger d'après l'action de l'insuline sur la glycémie qu'un diabète est partiellement résistant : où commencera l'insulino-résistance partielle ? De la même façon, il est extrêmement difficile de juger, chez un diabétique soumis à un régime même très strict, si l'insuline exerce sur la glycosurie une action anormalement faible ; la quantité d'hydrates de carbone que permet de métaboliser l'insuline en général de 1 gr. à 1 gr. 50 par unité ; mais c'est là une notion très schématique : ce taux varie suivant les individus, suivant les périodes de la maladie et il n'est pas toujours facile de la calculer quand la glycosurie n'est pas absolument fixe.

Avec toutes ces réserves, on pourrait admettre qu'un diabète mériterait d'être qualifié de partiellement insulino-résistant si d'une part l'épreuve d'hypoglycémie insulinique n'abaissait la glycémie dans

dans des proportions notablement inférieures à 49 %, si d'autre part le taux d'hydrates de carbone que permettrait de métaboliser 1 unité d'insuline était notablement inférieur à 1 gr.; on voit combien cette définition est vague et combien elle laisse place à l'arbitraire.

Néanmoins l'insulino-résistance partielle a été très fréquemment décrite et dans les conditions les plus diverses.

Elle est banale dans le coma diabétique, surtout lorsque l'insuline n'est mise en œuvre que tardivement.

Elle est très commune dans le diabète compliqué d'infections et surtout de suppurations. Boulin constatait 8 cas d'insulino-résistance partielle sur 11 malades atteints d'infection quelconque où l'abaissement provoqué de la glycémie ne dépassait pas 10 %. A ce sujet le même auteur remarque que ce ne sont pas les infections les plus sévères qui provoquent les insulino-résistances les plus caractérisées : de petites infections suppurées des orteils, par exemple, peuvent donner lieu à des poussées véritablement disproportionnées d'insulino-résistance.

Joslin admet que les infections abaissent le pouvoir hypoglycémiant de l'insuline, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire des glandes endocrines, ainsi que le pense Lawrence.

Rabinovitch a fait sur ce sujet quelques expériences intéressantes au moyen de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline. Dans un cas de gangrène infectée avec septicémie, il a vu, après injection de 100 unités

d'insuline, la glycémie passer seulement de 3 gr. 57 à 3 gr. 02. Et dans d'autres cas, il a vu l'épreuve d'hypoglycémie insulinique devenue normale après guérison du foyer d'infection.

Toutes les infections provoquent de tels résultats : les plus actives à cet égard sont les inflammations aiguës à staphylo et streptocoques et les phlegmons ; puis viennent les maladies infectieuses générales, la fièvre typhoïde, la pneumonie, la grippe, les pleurésies et surtout la tuberculose pulmonaire. Mais M. Labbé pense que la nécessité dans tous ces cas d'augmenter la dose d'insuline n'est pas due à ce que le diabète est devenu réfractaire à l'insuline mais est du à une aggravation de ce diabète sous l'influence de l'infection.

Par contre, la cirrhose du foie associée au diabète, paraît rendre celui-ci moins sensible à l'action des régimes et de l'insuline.

R. Lech a rapporté un cas de diabète bronzé grave où l'évolution se poursuit jusqu'à la mort malgré le traitement.

Vedel, Baumel et Pages ont publié un cas de diabète bronzé où l'insulinothérapie ne parvint pas à arrêter l'évolution fatale de la maladie ; cependant d'après les auteurs mêmes, le régime n'a pas été régulièrement observé et la dose d'insuline a été un peu faible.

Widal, Abrami, Weil et Laudat rapportent une observation identique, mais nous ne savons si le régime fut convenablement observé.

Mauriac et Aubertin citent un diabétique atteint de

cirrhose graisseuse du foie chez lequel ils ne sont pas arrivés à abaisser la glycémie au-dessous de 2 gr. 50 et à faire disparaître la glycosurie, même avec un régime comprenant seulement 40 gr. d'hydrates de carbone et avec 80 unités d'insuline.

Singer aussi a considéré le diabète bronzé comme réfractaire à l'insuline.

Cependant M. Labbé avec de nombreuses observations à l'appui pense qu'il ne faut voir dans ces cas qu'une question de dose d'insuline et non une insulino-résistance véritable même partielle.

Des épreuves comparées d'hypoglycémie insulinique lui ont montré chez un diabétique hépatique un abaissement de 62,5 %, chez un diabétique non hépatique un abaissement de 65 %, chez un cirrhotique sans diabète un abaissement de 56 % et chez un sujet ni diabétique ni hépatique un abaissement de 32 % et l'auteur de conclure que les malades atteints de diabète compliqué d'une affection hépatique ne sont point réfractaires à l'insuline.

Néanmoins après cette conclusion, il cite une observation de Joslin rapportant l'histoire d'un médecin atteint de cirrhose du foie avec un nodule dans la tête du pancréas qui mourut de coma acidotique avec une dose de 1.600 unités d'insuline; et un cas de Allen et Constamus où un malade atteint de diabète bronzé, avait besoin de plus de 300 unités par jour.

Pour terminer cet exposé, il nous faut rapporter le cas exceptionnel de Bardley où l'apparition d'une cirrhose chez un sujet atteint de diabète grave fit disparaître les symptômes de diabète mais peut-être sim-

plement par suite de la réduction alimentaire amenée par la cirrhose, pense Labbé.

En définitive, à part quelques cas exceptionnels d'insulino-résistance, celle-ci est loin d'être la règle au cours du diabète avec cirrhose du foie.

Mais c'est surtout dans les affections endocriniennes associées au diabète que l'on a invoqué l'insulino-résistance.

Charvat relate un cas de diabète associé à une maladie de Basedow où malgré des doses de 20 à 50 unités d'insuline, la glycosurie et l'acétonurie ne disparaissent pas et le malade succomba dans le coma. Mais les doses utilisées dans ce cas étaient nettement insuffisantes pour parler d'insulino-résistance.

Pollak et Strauss ont aussi rapporté chacun de leur côté un cas de diabète avec maladie de Basedow où l'insuline ne se montra pas du tout active.

Par contre Labbé avec Gilbert Dreyfus et Ardouin a trouvé chez trois diabétiques basedowiens soumis à un régime strict que l'unité d'insuline permettait de métaboliser 1 gr. 20 à 1 gr. 75 d'hydrates de carbone.

Avec Nepveux il a aussi montré que chez un de ces malades l'épreuve de l'hypoglycémie insulinique a prouvé un abaissement de 71 % ce qui marque plutôt une hypersensibilité à l'insuline.

D'autres glandes endocrines ont été encore incriminées. Carnot, Terris et Caroli ont publié un cas de diabète réfractaire à l'insuline qui ne céda qu'à l'emploi de la folliculine.

Rathery et Rudolf dans des recherches du même

ordre, n'obtiennent que des résultats inconstants. Quant à Labbé il n'a jamais constaté que le cycle menstruel exerçât sur l'activité de l'insuline une action quelconque.

C'est surtout dans les cas de diabète associé à un hyperpituitarisme du lobe antérieur tel qu'on l'observe chez les acromégales qu'on a invoqué l'insulino-résistance.

Pasthermy et Malher ont rapporté le cas d'une diabétique atteinte d'une tumeur de l'hypophyse chez qui un essai de traitement à l'insuline ne modifia ni la glycosurie ni la glycémie malgré une dose de 60 unités; en réalité l'essai qui ne dura que 3 jours semble trop court pour permettre une conclusion.

Von Jockson a cité aussi une observation de diabète réfractaire à l'insuline accompagné d'une affection de l'hypophyse.

Ulrich raconte l'histoire d'un malade atteint d'une tumeur de l'hypophyse chez qui, au cours d'une poussée transitoire, il fallut pour réduire la glycosurie et l'hyperglycémie porter la dose d'insuline à 350 unités par jour; 3 épreuves d'hypoglycémie insulinique pratiquées avec 50 unités donnèrent des abaissements moindres que chez des diabétiques ordinaires; ultérieurement, la poussée s'étant dissipée, on put sans dommage supprimer l'insuline et remettre le malade à un régime normal.

Colwell, chez un malade diabétique acromégale, voit sous l'action de 50 unités d'insuline, la glycémie ne s'abaisser que de 2 gr. 60 à 2 gr. 50.

Fitz, Cushing, Davidoff font des constatations ana-

logues. Labbé et Azérad voient dans un cas semblable la glycémie ne s'abaisser que de 33 %.

Cependant d'autres observations, comme Yatu, Blum et Schwab, John et Hertzell ont vu le diabète avec acromégalie obéir à l'insuline comme le diabète ordinaire.

Dans cette forme d'insulino-résistance partielle, il nous faut ranger des cas où le malade présente tout à coup, en dehors d'infection ou de maladie intercurrente, une phase d'insulino-résistance intermittente durant laquelle il doit recevoir des doses énormes d'insuline et suivie d'une phase où tout rend dans l'ordre et où les doses peuvent être diminuées et même supprimées.

Nous croyons que cette *insulino-résistance passagère* doit correspondre surtout à une poussée d'hyperpituitarisme analogue à celle décrite dans l'observation de Ulrich citée plus haut.

Un autre type d'insulino-résistance a été décrit aussi : c'est celui où l'insuline agit sur un ou plusieurs symptômes du diabète, mais reste sans action sur les autres. Ainsi les cas où le traitement par l'insuline exerce une action favorable sur l'état général, mais non sur la glycosurie, la glycémie et l'acétonurie. De même le cas cité par Rathery, Rudolf, Thoyer et Villière où la glycémie ne baisse pas, tandis que la glycosurie et l'acétonurie baissent.

Mais il semble que ces caractères ne sont pas suffisants pour faire admettre une insulino-résistance parce qu'un symptôme à lui seul n'est pas suffisant pour étudier l'évolution du diabète.

III. — Enfin un autre type très intéressant est représenté par les cas où sont associés insulino-résistance et insulino-sensibilité réalisant l'INSULINO-INSTABILITÉ :

— le malade peut passer plusieurs fois par jour du demi-coma hypoglycémique, quand on essaie d'augmenter tant soit peu une dose d'insuline déjà très importante et jusqu'à maintenant sans action, au demi-coma acidotique dû à une rapide et brusque réascension du sucre sanguin (Rivoire, Pozzo di Borgo, RATHERY et FRONMENT);

— ou bien le malade présentant une forte hyperglycémie fait des accidents hypoglycémiques quand on dépasse seulement de 2 à 3 unités la dose d'insuline habituelle (Grèze, Croizat).

De tout ce qui précède, nous voyons que l'insulino-résistance dans le sens où elle se rapproche le plus de sa définition, si elle peut se voir quelquefois dans les diabètes associés à des affections hépatiques, est surtout considérable, durable, forte et incontestable dans certains cas de diabète associé à un syndrome d'hyperpituitarisme.

IV. — Il nous reste maintenant à expliquer un MÉCANISME DE CETTE INSULINO-RÉSISTANCE qui soit en rapport avec cette étiologie. On avait pensé au début que le rein pouvait éliminer l'insuline d'une façon anormale et qu'ainsi l'organisme se trouvait dépourvu de la quantité nécessaire : mais on n'a jamais pu la mettre en évidence dans les urines des malades insulino-résistants.

Cette insuline n'était ni éliminée, ni capable à des

doses énormes de métaboliser le sucre nécessaire, il est logique de penser qu'elle est plus ou moins complètement détruite ou neutralisée dans l'organisme (E. May). C'est cette hypothèse qu'ont mise expérimentalement en évidence Mauriac et Aubertin en 1928 : ils ont constaté que le sang d'un individu normal mis pendant 1 heure à l'étuve au contact de l'insuline lui fait perdre environ 30 % de son activité. Avec le sang des diabétiques, l'inactivation est tantôt la même que chez les sujets normaux, tantôt au contraire nettement supérieure, pouvant atteindre parfois 100 pour 100; et c'est cette seconde classe de diabétique qui correspondrait à la classe des malades insulino-résistants.

Ces mêmes auteurs se sont aperçus que ce pouvoir inactivant de l'insuline tient essentiellement aux éléments figurés du sang. En effet, l'inactivation est beaucoup plus forte si l'on met l'insuline en contact avec les globules rouges seuls et surtout avec le produit de leur hémolyse par l'eau distillée. Le facteur anti-insulinien est donc contenu dans les globules rouges d'où il pourrait diffuser lorsqu'une production excessive d'insuline nécessiterait la mise en jeu de ce mécanisme régulateur. La cause de l'insulino-résistance serait alors la trop grande diffusion de cette substance chez certains diabétiques.

Ces faits furent entièrement confirmés par Karelitz, Cohen et Lender.

Il restait à déterminer ce facteur anti-insulinien. Diverses hypothèses ont été avancées, mais elles peuvent être divisées en deux groupes : dans l'une on

suppose que les substances anti-insuliniennes sont des ferments; dans l'autre on leur reconnaît une origine endocrinienne; hypothèse fermentaire et hypothèse hormonale.

En accord avec cette première hypothèse, Epstein pensait que la sécrétion interne du pancréas était inactivée par la trypsine soit à l'intérieur du pancréas même soit à l'extérieur dans le sang; mais l'existence de la trypsine dans le sang du diabétique n'a jamais été mise en évidence. De plus, cette hypothèse cadre mal avec les expériences de Mauriac et Aubertin d'après lesquelles les substances anti-insuliniennes viendraient surtout des éléments figurés.

C'est pourquoi plusieurs auteurs ont pensé aux ferments protéolytiques contenus dans les globules blancs polynucléés. Ainsi, d'après Rosenthal, le pus a un pouvoir de neutralisation considérable vis-à-vis de l'insuline : un centimètre cube de pus à pneumocoques est capable de détruire 500 unités d'insuline en 15 minutes *in vitro*.

Labbé et Boulin ont rapporté deux cas de coma insulino-résistant survenu au cours d'une pneumopathie aiguë. Enfin les examens de sang ont montré dans les comas de la leucocytose avec polynucléose, éléments figurés du sang qui sont peut-être la cause de l'inactivation de l'insuline, d'où production du coma.

Mais cette hypothèse fermentaire ne peut expliquer tous les cas d'insulino-résistance. C'est pourquoi apparut la théorie hormonale. ,

Pour mémoire, nous citerons la théorie de Lœwi

qui croyait à l'existence d'une substance hormonale, la glycémine sécrétée par le foie et antagoniste de l'insuline qui expliquait l'insulino-résistance des hépatiques, théorie actuellement tombée dans l'oubli.

Le principe actuel de l'hypothèse hormonale repose sur ce fait aujourd'hui admis que le métabolisme des hydrates de carbone dépend de l'équilibre entre deux systèmes opposés composés chacun de diverses glandes endocrines. L'insulino-résistance est alors due à une neutralisation des effets hypoglycémians de l'insuline par une contre-régulation d'hormones à effets hyperglycémians, hormones qui pour une raison ou une autre chez des diabétiques seraient sécrétées en plus grande quantité que normalement chez les sujets normaux où elles contre-balancent équitablement le pouvoir de l'insuline.

Falta et Högler, Falta et Böller, Depisch, Rosenthal et Meyer, Moore et d'autres ont invoqué tour à tour l'hyperfonctionnement des surrénales, de la thyroïde, de l'hypophyse comme facteur d'insulino-résistance. D'autres ont parlé de l'adrénaline.

Il semble bien qu'il faille surtout prendre en considération cette dernière théorie et s'arrêter à l'idée que c'est surtout l'hypophyse, tête de file des autres glandes endocrines et « glande maîtresse de l'organisme » (Cushing), qui est responsable sinon de toutes du moins de la plupart et des plus convaincantes insulino-résistances.

En effet jetons un coup d'œil en arrière : nous avons relaté 6 observations de comas diabétiques avec insulino-résistance totale; parmi les deux seuls cas

où furent rapportés les résultats de l'autopsie, les deux fois il y avait des signes d'hyperfonctionnement de l'hypophyse.

Nous avons vu aussi, à propos des insulino-résistances partielles que l'infection devait surtout être considérée comme une cause d'aggravation du diabète (Labbé); que, à part quelques cas exceptionnels, l'insulino-résistance était loin d'être la règle au cours du diabète avec cirrhose du foie; et que les épreuves de métabolisation des hydrates de carbone et d'hypoglycémie insulinique étaient normales chez les diabétiques basedowiens (Labbé et Gilbert-Dreyfus). Par contre, tous les auteurs sont d'accord pour dire que les diabètes avec participation hypophysaire manifeste sont souvent insulino-résistants.

La dernière preuve est apportée par la thérapeutique employée pour tâcher de juguler l'insulino-résistance. On s'est attaqué aux soi-disant causes de cette insulino-résistance.

Mansfeld a proposé la ligature des canaux pancréatiques mais la série de Linhart de Graz ne comporte aucun succès sur 10 cas.

Expérimentalement, on a pratiqué chez le chien l'énervation des surrénales (Crinincka) et celle du foie (Hasenhörl, Schönbauer et Depisch) avec plus ou moins d'amélioration. Mais on conçoit qu'il n'est guère possible de transporter ces interventions dans la clinique humaine.

La radiothérapie hypophysaire seule a jusqu'à aujourd'hui réussi à améliorer les diabètes insulino-résistants. Nous résumons pour exemple une observa-

tion typique de Mauriac, Broustet, Saric et de La-chaud :

OBSERVATION

Un malade de 49 ans est atteint d'acromégalie avec diabète. Au début le diabète fut réduit par un régime approprié et des injections d'insuline à la dose de 40 unités, progressivement ramenée à 10 unités. Il ne s'agissait donc pas d'un diabète insulino-résistant.

Autant pour améliorer l'acromégalie que pour lutter contre le diabète, le malade fut soumis à la radiothérapie hypophysaire (dose totale 2.000 rayons répartie sur deux champs). Avant le début du traitement, l'insuline fut supprimée. La glycosurie s'éleva aussitôt à 80 gr. et atteignit même 150 gr. après le début de la radiothérapie. La reprise de l'insuline (deux fois 20 unités) ne fut suivie d'aucune amélioration ; il existait alors une insulino-résistance évidente ; l'épreuve d'hypoglycémie insulinique fit constater une action extrêmement faible de l'insuline.

On intensifia la radiothérapie (3 champs de 2.000 rayons chacun). La glycosurie persista et ce malgré l'augmentation des doses d'insuline jusqu'à 80 et 100 unités. Ce n'est que lorsqu'on eut atteint 120 unités qu'elle commença à baisser pour retomber progressivement à 0.

Le malade put quitter l'hôpital avec une glycosurie aux environs de 10 gr. et une dose d'insuline de 90 unités qui, par la suite, fut réduite à 40 unités.

Il y a donc ici une période de réductibilité normale puis une période d'insulino-résistance coïncidant avec la radiothérapie puis enfin une période d'amé-

lioration qui alla en s'accroissant. L'aggravation de la seconde période doit être naturellement due à un hyperfonctionnement de l'hypophyse, car l'augmentation du métabolisme basal fut de + 55 % au cours de la radiothérapie au lieu de + 28 % auparavant. Que l'hyperpituitarisme soit dû à l'effet excitateur des faibles doses radiothérapiques du début ou à une poussée évolutive de l'acromégalie, il n'en reste pas moins vrai que l'insulino-résistance fut bien causée par cet hyperfonctionnement de l'hypophyse. En effet, des doses plus fortes de rayons ont ralenti l'activité de la glande et rendu au malade sa sensibilité à l'insuline.

En conclusion, cette question de l'insulino-résistance où il semble bien que l'hypophyse a une grande responsabilité, est une raison de plus pour croire au rôle important que joue cette glande dans la production des diabètes.

CHAPITRE II

TRAITEMENT DU DIABETE PAR LES MOYENS PHYSIQUES.

RADIOTHERAPIE HYPOPHYSAIRE

Devant l'échec de certains traitements insuliniques, quelques médecins ont essayé les moyens physiques pour essayer d'atteindre les glandes endocrines responsables du métabolisme des hydrates de carbone.

Ainsi Fonséca et Trincas essayèrent la radiothérapie du pancréas. D'autres firent de la diathermie sur cette même glande.

Langeron et Desplats ont fait la radiothérapie des surrénales.

Mais l'intérêt pratique de ces méthodes est encore actuellement bien faible.

Falta a préconisé la radiothérapie du corps thyroïde. Cette méthode a, d'après lui, les meilleurs effets sur le syndrome hyperthyroïdien des maladies de Basedow accompagnées de diabète, mais peut aussi améliorer le diabète associé. Quoiqu'il en soit la méthode n'a aucun résultat dans le diabète banal.

Radiothérapie hypophysaire

Par contre la radiothérapie de l'hypophyse et les résultats les plus satisfaisants qu'on en retira soit dans les diabètes acromégaliqes soit dans les diabètes banaux sont les meilleurs arguments de la participation hypophysaire dans la production du diabète.

La radiothérapie hypophysaire dirigée uniquement contre les tumeurs de la glande date déjà de plusieurs années et fut appliquée pour la première fois par Graméga en 1907.

A sa suite une série de travaux français et étrangers lui furent consacrés; parmi ceux-ci, ceux de Bécclère en 1922 à la Réunion Neurologique Internationale de Paris.

Les premiers essais de cette méthode pour la thérapeutique du diabète sucré furent tentés pour la première fois par Boschi en 1929.

Hutton, à sa suite, l'utilisa en 1933 et obtint des résultats encourageants.

Depuis, de nombreuses observations de radiothérapie hypophysaire dans le diabète furent publiées. Nous citerons huit observations et leurs résultats tirés de la thèse de S. N. Rodsztejn « La Radiothérapie hypophysaire dans le diabète sucré ». Nous relaterons aussi les communications faites par MM. Meyler et Mook, Rivoire et Pozzo di Borgo, extraites également de cette même thèse. Nous y ajouterons deux observations inédites de M. le Dr Paliard et de M. le Dr Plauchu.

OBSERVATION I

(M.-E. MERLE)

Diabète très grave, évoluant chez une femme jeune ; insulino-résistance partielle. On soupçonne l'intervention d'un facteur antagoniste de l'insuline. Irradiation de l'hypophyse. Réduction de l'insulino-résistance.

Mme P..., 31 ans, de constitution robuste et sans autres antécédents pathologiques qu'une fièvre typhoïde à 10 ans, se sentant très fatiguée et ayant beaucoup maigri, consulte un médecin en octobre 1932. On découvre dans les urines du sucre en abondance et de l'acétone ; elle est aussitôt soumise au régime et à un traitement insulinique qui l'améliore rapidement. Mais, sans surveillance médicale, elle continue le traitement prescrit au début, régime sévère et 30 unités d'insuline quotidienne, dose qui, après observation et mise au point du régime, avait tout d'abord été suffisante. Mais au bout de quelques mois, elle maigrit et perdit ses forces. Je la vis pour la première fois le 23 juillet 1933 ; en état de précoma, ayant perdu plus de 10 kgs, asthénique, anorexique, légèrement dyspnéique. Réaction de Gehrhardt très intense. Glycémie, 2,38. Glycosurie à 140 gr. pour un régime de moins de 100 gr. d'hydrates de carbone. Poids 47 kgs. Admise à l'hôpital, elle est soumise à un régime de 120 gr. d'hydrates de carbone et à 120 unités d'insuline par jour. Après huit jours, l'acétone disparaît des urines, le poids remonte, l'état général s'améliore rapidement. Le douzième jour du traitement, la glycémie est de 2 gr. 20, mais la tolérance hydro-carbonée reste très faible ; la glycosurie

très oscillante, malgré la fixité du régime, varie de 80 à 60 gr.

La polyurie reste modérée cependant, entre 1 lt. 1/2 et 2 litres. Polyphagie et polydypsie également modérées.

Le 2 octobre, la malade a repris 12 kgs ; les urines sont sans acétone, la glycémie est de 2 gr. 48, mais pendant tout le mois d'octobre la tolérance hydro-carbonée ne s'améliore pas sensiblement, la malade restant à un régime de 100 grammes d'hydrates de carbone et à 100 unités d'insuline. Les marques d'insuline ont été changées plusieurs fois sans résultats appréciables.

Le 7 novembre, on tente une réduction des hydrates de carbone à 60 gr. en portant l'insuline à 120 unités. La glycosurie baisse à 40 gr., la glycémie à 2 gr. 10, mais les corps cétoniques réapparaissent abondants dans les urines, la malade maigrit, perd ses forces et des accidents de type hypoglycémique très nets se reproduisent presque après chaque piqûre. La malade est alors remise au bout de peu de jours à 100 gr. d'hydrates de carbone et à 140 unités d'insuline. L'acétone disparaît rapidement, la reprise de poids un moment interrompue se poursuit (59 kg. le 30 novembre ; mais la glycosurie ne baisse que dans des limites restreintes (50 à 70 gr.). De légers accidents hypoglycémiques se renouvellent fréquemment mais l'état général reste bon. Du 16 au 27 décembre, sans autre modification du traitement, on adjoint quotidiennement aux 140 unités d'insuline, 0,02 de vagotonine, sans que cette adjonction produise d'effet quelconque sur la glycosurie.

Le 1^{er} janvier 1934, un épisode grippal provoque une réapparition des corps acétoniques dans les urines, avec légère chute du poids et réascension de la glycosurie. Insuline : 160 unités ; la glycosurie baisse à 30 grammes. Petits accidents d'intolérance insuliniennne.

Le 20 janvier, on tente de diminuer l'insuline, mais

on constate aussitôt une réascension de la glycosurie entre 80 et 120 grammes.

Le 6 février, on commence les irradiations de l'hypophyse après avoir constaté que chaque époque menstruelle (de caractère normal d'ailleurs) était accompagnée d'une forte poussée de glycosurie, fait qui ne laissait guère de doute sur l'intervention d'un facteur endocrinien antagoniste de l'action de l'insuline.

Les irradiations ont été faites au cours de février et de mars par le Docteur Dechambre, radiologiste des hôpitaux de Clermont, dans les conditions suivantes. Elles ont été appliquées sur la région hypophysaire, porte d'entrée à droite et à gauche. Sur chaque porte d'entrée, 2.000 R (Salomon) en 8 séances faites à raison de 2 par semaine. Voltage : 150.000 volts. Filtration 5/10 Cu, 2/10 Alum. Aucune réaction locale au cours du traitement à signaler, sauf, après le traitement une plaque temporaire d'alopécie au niveau de chaque porte d'entrée. La dose totale correspondait sensiblement au tiers de la dose stérilisante pour l'ovaire, c'est-à-dire à une action frénatrice, mais non destructrice sur l'hypophyse.

Le résultat est presque immédiat et surprenant : dès la deuxième irradiation, le taux de la glycosurie tombe à 10 grammes. L'insuline est alors progressivement abaissée, bien que les accidents hypoglycémiques aient disparu, à 120, puis 100, puis 80, puis 60 unités, et, malgré cette baisse rapide, le taux de la glycosurie oscille entre 10 et 40 grammes. Le poids continue à augmenter, il est de 68 kgs le 6 avril, soit un gain de 21 kgs depuis le début du traitement (juillet 1933). L'état général reste excellent, la malade s'occupe activement des menus travaux du service hospitalier.

Les règles qui auraient dû se produire le 6 mars et le 3 avril furent supprimées. Le 6 mars, aucun incident, mais le 3 avril (le traitement radiothérapique étant

arrêté), on constate à cette occasion une poussée temporaire de glycosurie, avec acétonurie.

La malade quitte le service le 23 avril dans un état général excellent. Glycémie, 2,7. On lui prescrit un régime de 100 gr. d'hydrates de carbone et 60 unités d'insuline, en l'exhortant à se soumettre à une surveillance médicale régulière. Ce départ ne nous a pas permis de poursuivre davantage, comme nous l'aurions voulu, la cure entreprise.

Nous avons pu suivre cependant à peu près régulièrement cette malade jusqu'à ce jour et constater le maintien des résultats obtenus. La glycosurie s'est maintenue aux environs de 20 gr. L'acétonurie n'a pas reparu, le poids est resté à peu près stationnaire ; la malade n'a pas cessé de mener une vie active de ménagère, mais en évitant toute cause de surmenage. Les règles ont réapparu le 26 juin, extrêmement abondantes et prolongées. Puis elles ont disparu le mois suivant, cette fois par suite d'un début de grossesse qui s'est d'ailleurs terminée par une fausse-couche de deux mois environ avec identification de l'œuf. (Les irradiations hypophysaires ne sont peut-être pas étrangères à la genèse de cette fausse-couche). A cette occasion, réapparition momentanée de l'acétonurie, réascension passagère de la glycosurie, perte légère de poids.

L'état actuel est le suivant : le régime à 100 gr. d'hydrates de carbone, poids : 62 kgs. Glycosurie de 10 à 30 gr. Insuline, 60 unités. La malade mène une vie normale et prend de plus en plus l'habitude, très imprudente d'ailleurs, d'espacer les examens médicaux, malgré notre insistance.

Ajoutons que cette malade ne présente aucun symptôme d'acromégalie. La radiographie du crâne a montré une selle turque normale.

L'examen clinique des divers appareils rénal, cardiovasculaire, pulmonaire, nerveux s'est toujours montré négatif.

Cette observation est parmi les plus démonstratives que nous apportions. En effet les résultats avant et après la radiothérapie sont comparables entre eux, car le régime est resté le même à ces deux phases de l'évolution, avec une ration de 100 grammes d'hydrates de carbone. Il s'agissait d'un diabète grave acidosique, insulino-résistant, exacerbé au moment des règles. Pour un régime de 100 grammes de sucre, 140 unités n'empêchaient par la glycosurie d'atteindre 60 grammes et la glycémie de 2 gr. 48 à 2 gr. 10. Quelque temps après la radiothérapie (4.000 R, 2 champs) avec une dose d'insuline de 60 unités, c'est-à-dire plus de la moitié inférieure, la quantité de sucre est seulement de 10 gr., c'est-à-dire le 1/6 de la glycosurie antérieure. La glycémie, par contre, est plutôt en hausse en raison de 2 gr. 70. L'amélioration s'amorce très rapidement et se complète dans les mois qui suivent.

OBSERVATION II

(J. PIERRI et P. SARRADON)

Diabète grave. Sujet jeune. Antécédents rhumatismaux. Insulino-résistance au début. Radiothérapie hypophysaire. Réactivation de l'action de l'insuline.

Il s'agit d'un jeune homme, âgé de 22 ans, et exerçant la profession d'employé de magasin. Il est entré dans notre salle le 22 janvier 1935 pour amaigrissement, polyurie, polydypsie et polyphagie.

Le début de ces symptômes remonte au commencement du mois dernier.

Ils consistent :

1° *En troubles généraux* : l'asthénie physique et intellectuelle attire tout d'abord l'attention du malade qui perd son poids et constate en quinze jours un amaigrissements de 7 kgs.

2° *En troubles digestifs* : le sujet a une faim inaccoutumée, depuis le début de décembre ; il fait plusieurs repas par jour avec prédilection pour les mets carnés sans jamais l'assouvir ; à cette polyphagie s'ajoute une polydypsie également marquée. La malade absorbe 7 à 8 litres d'eau par vingt-quatre heures.

3° *En troubles urinaires* : les mictions sont fréquentes (une dizaine de fois par jour) et abondantes, la polyurie atteignant 5 litres et 6 litres par vingt-quatre heures.

Les antécédents héréditaires n'offrent aucun intérêt ; par contre, certains de ses antécédents pathologiques sont à citer. Le sujet a présenté, il y a exactement deux ans, une crise particulièrement sévère de maladie rhumatismale avec atteinte articulaire et cardiaque (insuffisance mitrale). Soumise au traitement intensif, elle a rétrocedé assez rapidement et n'a plus reparu depuis.

L'examen clinique de ce malade ne présente aucune particularité à retenir. Signalons toutefois un souffle intense d'insuffisance valvulaire, en jet de vapeur siégeant au niveau de l'orifice mitral et s'irradiant dans l'aisselle.

A son entrée à l'hôpital, le malade pèse 60 kgs 200.

L'examen des urines nous donne à cette date : sucre, 77 par litre ; acétone, 0,04 ; albumine, 0.

La glycémie est à 3 gr. 15. La quantité des urines est de 3 l. 500.

Le Bordet-Wassermann est négatif.

La numération globulaire est normale ainsi que la formule leucocytaire.

Devant un tel diabète qui s'avérait grave de par les facteurs étiologiques (sujet jeune et pancréatite sans

doute d'origine rhumatismale), de par la glycémie élevée et la teneur importante de sucre dans l'urine, ainsi que la présence d'acétone, un traitement insulinique suivi du régime classique est aussitôt institué.

En augmentant journallement la dose d'insuline on arrive, le 28 janvier, avec 120 unités, aux résultats suivants : polyurie, 1 l. 500 ; glycémie, 1 gr. 80 ; glycosurie, 15 gr.; acétonémie, traces ; poids, 58 kg. 500.

Le 4 février : insuline, 80 unités ; polyurie, 2 litres ; glycémie, 3 gr. 50 ; glycosurie, 84 gr.; acétonémie, traces ; poids, 57 kgs.

A partir du 11 février, devant certains troubles hypoglycémiques présentés par le malade (bouche très sèche, haleine fétide, douleurs solaires intenses) et surtout devant le peu de résultats obtenus (glycémie et glycosurie aussi importantes qu'au début malgré des doses d'insuline élevées), on arrête le traitement insulinothérapique.

On essaie alors, du 17 au 26 février, de renforcer l'action insuffisante de l'insuline par de la synthaline B. Les résultats ne sont pas plus brillants.

La polyurie varie entre 2 l. 500 et 3 litres.

Le 26 février, la glycosurie est de 50 grammes ; la glycémie de 3 gr.; traces d'acétone ; le poids, 59 kgs.

Devant ce cas vraiment manifeste d'insulino-résistance nous prescrivons quelques séances d'irradiation de la région hypophysaire.

Après un examen radiographique de la selle turcique où l'on ne note aucune particularité anatomique et après l'examen du fond d'œil qui s'avère normal, nous envoyons notre malade au centre de Sainte-Marguerite ou le Docteur Huguet, radiologiste en chef des Hôpitaux, pratique l'irradiation dans les conditions suivantes :

Six réances au rythme de deux par semaine, 7,500 R (environ 3.750 r.), sur les portes d'entrée droite et gau-

che ; voltage 150.000 volts ; filtration, 5/10 Cu + 2/10 Al.

Au cours de ce traitement, signalons l'apparition d'une plaque alopécique gauche et d'une céphalée bi-temporale tenace.

A la fin de ce traitement physiothérapique, le 18 mars (durant lequel la cure insulinique a été absente, nous voyons : polyurie, 1 l. 500 ; glycémie, 2 gr. ; glycosurie, 40 gr. ; acétonémie, traces ; poids, 58 kg. 500.

Du 19 mars, c'est-à-dire le lendemain de la dernière séance radiothérapique, au 25 mars, on fait quotidiennement une injection de rétropituitrine qui n'a donné aucun résultat positif.

A partir du 25 mars, on commence à nouveau un traitement à l'insuline et voici les résultats appréciables que l'on obtient.

Date.	26 mars	2 avril	9 avril	16 avril	23 avril	30 avr
Polyurie.	11.500	1 l.	1 l.	1 l.	1 l.	1 l.
Glycémie.	2,50	1,50	2,05	2,20	1,50	1,75
Glycosurie. . . .	43	5	5,20	13	13	13
Acétonémie. . . .	traces	0	0	0	0	0
Poids.	57 kg.	58,500	60,200	60,200	58,800	60,200
Insuline.	80 u.	100 u.	100 u.	20 u.	20 u.	20 u.

Nous arrêtons cette observation à la fin d'avril. Actuellement, l'état du malade est excellent, son poids est passé de 57 kg. à 60 kg. 600, sa glycémie est à 1 gr. 75, sa glycosurie est de 13 gr. Absence d'acétone, la polyurie de 5 litres est descendue à 1 litre et *se maintient depuis plus de trois mois.*

Les doses d'insuline ont été progressivement diminuées et à l'heure actuelle le malade ne reçoit que 10 unités par jour, par série de 12 à 15 piqûres chaque mois.

Il manque dans cette observation l'indication précise des régimes, mais les résultats semblent assez convaincants. Il s'agissait d'un diabète grave acidotique chez un rhumatisant porteur d'une cardiopathie valvulaire. Avant l'irradiation, pour une dose de 80 unités d'insuline, malgré des malaises hypoglycémiques, la glycosurie était de 84 gr. et la glycémie de 3 gr. 50. Après la radiothérapie (7.500 R, 2 portes d'entrée), on note une amélioration progressive qui aboutit au bout d'un mois environ aux chiffres suivants : pour une dose de 20 unités (soit le 1/4 de la dose pré-radiothérapique) glycosurie à 13 grammes (soit le 1/6 du taux antérieur), glycémie 1 gr. 75 (soit la moitié du chiffre avant le traitement). Comme petits incidents, alopecie passagère et céphalée bitemporale.

Cette observation est donc nettement en faveur de la méthode.

OBSERVATION III

(F. RATHERY et P. FROMENT)

Diabète consomptif grave avec cirrhose bronzée. Insulino-résistance presque totale. Irradiation hypophysaire. Coma diabétique, puis amélioration nette. Cessation de l'insulino-résistance. Accidents d'intolérance. Amélioration notable.

Phase de début. — Ba., âgé de 32 ans, est atteint brusquement, au mois de juin 1935, d'amaigrissement, de fatigue, de polyphagie et de polydypsie ; on examine, le 10 août, les urines et on constate une forte glycosurie.

Le sujet nous est alors adressé à la consultation du

service et hospitalisé immédiatement le 25 août 1935. Très amaigri (amaigrissement de 15 kgs en deux mois), il a toutes les apparences d'un diabète consomptif grave, mais il présente deux signes particuliers :

Une *hépatomégalie* importante, le foie déborde de trois ou quatre travers de doigt le rebord costal, sans ascite, ni circulation collatérale, ni splénomégalie.

Une *pigmentation cutanée* café au lait diffuse au visage, au cou, à la face dorsale des mains, aux avant-bras sans macules de surpigmentation ; les muqueuses sont indemnes.

Les fonctions génitales sont fort diminuées, mais il n'y a pas de modifications des caractères sexuels secondaires.

Les urines renferment 58 grammes de sucre au litre et 201 grammes par vingt-quatre heures ; les réactions de Legal-Deniges et de Gerhardt sont positives, la glycémie est de 2 gr. 50, l'azotémie de 0 gr. 33.

Les réactions de Wassermann et de Hecht sont négatives, le poumon examiné radiographiquement est indemne, et la résistance globulaire mesurée sur les hématies déplasmatisées est normale.

Le diagnostic est donc : diabète consomptif à type de diabète bronzé.

Phase d'insulino-résistance. — Cette période dure du 28 août 1935 au 28 juin 1936, soit *dix mois*.

Avec un régime contenant 300 grammes de pommes de terre et 300 grammes de lait, il reçoit 300 *unités d'insuline* par jour répartis en quatre injections : 90 + 80 + 80 + 50. Malgré cette dose impressionnante, la glycosurie oscille entre 98 et 175 grammes ; la glycémie ne descend pas au-dessous de 2 gr. 44 ; elle remonte même à 3 gr. 50 au cours des deux derniers mois.

Les corps acétoniques sont toujours présents (2-5 gr.) ainsi que l'acide β oxybutyrique (11-31 gr.).

L'insulino-résistance paraît presque totale et l'état général ne fait que s'aggraver.

Phase de radiothérapie. — Devant la gravité sans cesse croissante du tableau clinique, on décide de tenter l'irradiation de l'hypophyse bien que l'on ne mette en évidence aucun signe clinique de l'hypophyse et que la radiographie du crâne ne montre aucun élargissement de la selle turcique.

Du 28 juin 1936 au 10 août 1936, le malade est confié au Docteur Delherm qui lui fait subir deux séries d'application de roentgenothérapie pénétrante (20 séances). On utilise un rayonnement très pénétrant correspondant à 300 kilovolts et filtré sur 1 millimètre de cuivre avec filtre secondaire de 2 millimètres d'aluminium. Quatre champs sont irradiés (antéro-frontal, postérieur, latéral droit et latéral gauche), centrés sur la région hypophysaire. La dose totale reçue est de 1.200 r. par champ.

Le régime alimentaire et la dose quotidienne d'insuline (300 unités réparties en quatre injections) ne sont pas modifiés.

Sous l'influence du traitement, on constate dès la huitième séance une amélioration de l'état général qui se poursuit jusqu'à la fin de la cure radiothérapique ; le poids monte de 62 kg. 600 à 66 kg. 500.

La glycémie s'abaisse, 3 gr. 27 puis 2 gr. 51 et la glycosurie passe de 201 gr. à 62 gr. Le taux des corps acétoniques diminue à son tour, le poids augmente de 4 kgs et l'état général s'améliore.

Phase de coma diabétique. — Mais le 16 août, c'est-à-dire quatre jours après l'interruption de la radiothérapie, malgré la surveillance continue à laquelle il est soumis, malgré les doses énormes d'insuline qu'il n'a pas cessé un seul moment de recevoir, le malade entre en état de coma diabétique.

La glycémie monte à 5 gr., tandis que la réserve alcaline tombe à 20 volumes %.

Avec 2,100 unités d'insuline, le malade est tiré du coma et on le remet progressivement à son régime habituel entre le 19 et le 29 août 1937.

Phase d'amélioration nette, cessation de l'insulino-résistance, accidents d'intolérance. — Cette phase dure déjà depuis le 29 août 1936, donc depuis plus d'une année et se caractérise par la cessation de l'insulino-résistance.

Avec 200 unités continuées pendant cinq mois, la glycosurie disparaît et la glycémie tombe à 1 gr. 22 le 15 janvier 1937.

Mais le malade présente, cette fois une véritable intolérance à l'insuline : il y a une année, 300 unités n'arrivaient pas à ramener la glycémie au-dessous de 3 grammes; après l'irradiation hypophysaire, 200 unités déclenchent des malaises tels que le malade refuse d'accepter la continuation de cette dose.

On diminue donc la dose jusqu'à 145 unités qui laisse persister une glycosurie légère (20 gr., 15 gr., 9 gr. 50).¹

Le poids est remonté à 72 kgs, la pigmentation s'est atténuée et le malade se sent tellement bien qu'il a pu reprendre ses occupations.

Revu le 7 juin 1937, on a été obligé de réduire encore la dose d'insuline à 120 unités par jour. Dans ces conditions, la glycémie est de 2 gr. 63, la glycosurie de 7 gr. par vingt-quatre heures, les réactions de Gerhardt et Deniges également nulles.

Il s'agit d'un diabète bronzé avec acidose, insulino-résistance. Pour un régime de 300 gr. de pommes de terre et 300 gr. de lait et pour une dose de 300 unités d'insuline, la glycosurie oscille entre 98 et 128 gr., la glycémie est à 2 gr. 44. On entame un traitement à

1.200 r par champ, ceux-ci au nombre de quatre. Quelques jours après la fin du traitement, on assiste à une poussée d'hyperglycémie à 5 gr. avec coma diabétique. On tire le malade de son coma par de très fortes doses d'insuline. Cet incident passé, l'on assiste à une amélioration progressive du diabète qui, au bout d'un an, se réduit à une glycosurie de 7 gr., c'est-à-dire à un chiffre infime par rapport aux centaines de grammes antérieurs, et la dose d'insuline n'est cependant que le tiers de celle préalablement utilisée. La glycémie reste à 2 gr. 63.

En définitive, malgré l'aggravation passagère, amélioration très considérable, à retenir en faveur de la méthode.

OBSERVATION IV

(L. DELHERM et H. FISCHGOLD)

Diabète acromégalique. Régime. Insuline. Glycosurie persistante. Irradiation hypophysaire. La même dose d'insuline qu'avant la physiothérapie fait disparaître le trouble glyco-régulateur.

Q..., âgé de 43 ans, souffre d'une glycosurie découverte fortuitement en 1926. Ce n'est que trois ans plus tard que la polyurie et polydypsie viennent attirer l'attention sur ce diabète assez bien toléré jusqu'à ce moment. Le malade est mis à partir de cette date à un régime mal établi qui finit par déterminer un mauvais état général avec persistance des troubles glucidiques.

En 1933, l'acétonurie apparaît à l'occasion d'une réduction sanglante pour fracture de l'olécrane.

L'état général continue à être mauvais et, en avril 1936, le malade qui a maigri de 10 kgs, vient se faire examiner dans le service du Professeur Rathery.

On constate à cette date des signes nets d'acromégalie : mains et pieds volumineux, ossature faciale développée, saillie du maxillaire inférieur, macroglossie. L'appétit génital est diminué : impuissance.

La radiographie du crâne montre une selle turcique normale.

Le champ visuel n'est pas rétréci. Le malade accuse quelques maux de tête, mais ne présente aucun signe d'hypertension intra-cranienne; cœur, foie, rien à signaler.

Le métabolisme basal est de $+ 32$. Le poids est de 89 kgs.

Le malade est mis au régime et sa glycosurie disparaît d'une manière transitoire.

Mais, du 4 mai au 26 juin 1936, malgré le régime et 30 unités d'insuline par jour, la glycosurie persiste et la glycémie reste supérieure à 2 grammes.

Du 27 juin au 5 août 1936, on irradie l'hypophyse : quatre champs (frontal, occipital, deux latéraux) filtration 1 millimètre Cu $+ 2$ Al., 200 r par séance, trois séances par semaine. Chaque porte reçoit dans ces conditions 1.000 r, ce qui fait 4.000 r pour toute la série. Malgré la suppression de l'insuline, la glycémie baisse un peu et la glycosurie n'augmente pas.

Mais en reprenant les injections d'insuline, celle-ci devient efficace et la glycosurie disparaît.

Du 28 septembre au 29 octobre 1936, et du 15 mai au 20 juin 1937, nous appliquons à notre malade deux nouvelles séries d'irradiation hypophysaire, dans les mêmes conditions que la première série, soit 12.000 r en tout.

Actuellement, le malade a engraisé de 6 kgs. Son état général est assez bon pour lui permettre de reprendre son travail. Il suit son régime et reçoit toujours la même

dose d'insuline, mais son trouble glyco-régulateur reste parfaitement corrigé. Les chiffres comparatifs qui suivent permettent de réaliser l'amélioration de notre malade.

	Régime	Insuline	Glycémie	Glycosurie
26 juin 1936...	+	30 u.	2,05 ‰	11,37
20 juin 1937...	+	30 u.	1,62 ‰	0

Diabète associé à une acromégalie pour laquelle on entreprit un traitement radiothérapique intensif (12.000 r). On relève, toutes conditions égales d'ailleurs, une amélioration de la glycosurie et de la glycémie. Mais ces dernières n'étaient pas considérables même avant les irradiations.

OBSERVATION V.

(L. LANGERON, R. DESPLATS, M. PAGET, A. DANES)

Acromégalie avec diabète calcique. Signes d'hypertension intracrânienne et déformations de la selle turcique. Amélioration par la radiothérapie. Apparition d'un diabète sucré. Radiothérapie à nouveau. Disparition rapide du diabète.

S... Louis (1932 HI 02), 32 ans.

Pas d'antécédents particuliers; marié, 3 enfants en bonne santé, forte constitution; pas d'éthylisme, pas de syphilis connue.

Vient consulter pour névralgies et sensations d'arrachement dans les yeux à ce moment fond d'œil normal (Prof. Thilliez) et rien dans les urines.

Envoyé dans le service en mars 1932; le faciès caractéristique frappe immédiatement; sa mère qui ne l'avait pas vu depuis deux ans l'a trouvé changé et vieilli; élargissement des narines, des régions sus-orbitaires et de la base du nez, prognathisme, évoquant immédiatement l'idée d'acromégalie; les extrémités des membres supérieurs sont élargies; la voix est devenue plus grave depuis cinq à six mois; les désirs génitaux sont nuls et l'impuissance complète; les fonctions viscérales sont normales, à part quelques douleurs vagues après les repas; taille de 1 m. 76, pointure des pieds 43, tour de tête 57 (il n'a pas remarqué qu'il fut obligé d'augmenter la pointure de ses chapeaux ni de ses souliers).

L'examen somatique est négatif, la tension artérielle de 15/9. Il se plaint d'une céphalée continue avec crises paroxystiques au cours desquelles il a l'impression d'un arrachement oculaire; la vue est trouble, la diplopie fréquente.

Le B. W. est négatif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien; ce dernier est d'ailleurs entièrement normal. Une radiographie de la selle turcique montre un agrandissement notable avec altération des contours osseux.

Le diagnostic d'acromégalie n'est donc pas douteux avec comme cause très probablement une tumeur hypophysaire; à noter qu'à ce moment l'examen oculaire est négatif.

Le métabolisme basal est normal + 2,8 %; la calcémie est de 90 mmg. % mais un bilan calcique très négatif: ingesta, 2 gr. 310 de calcium par jour; excréta, 2 gr. 521 pour les matières fécales et 0 gr. 549 pour les urines, soit en tout 3 gr. 070, soit — 0,760. Il y a donc un véritable diabète calcique à porter au passif du syndrome hypophysaire.

Le malade est traité par la radiothérapie exclusive; il reçoit 20 séances de 500 R, 4 mm. d'aluminium,

régions frontale et temporale, en tout 10.000 R (environ 5.000 r) en mars 1932 (0,20 d'étincelle équivalente 5 mm. d'alum.).

Le 17 mai 1932, après cette première série de radiothérapie, on note une amélioration manifeste, la céphalée a entièrement disparu, les crises douloureuses et les troubles oculaires également; objectivement il semble que le masque acromégalique soit en voie de régression, en tout cas les dents supérieures viennent au contact des inférieures, ce qui n'était pas auparavant, le prognathisme a donc diminué.

Le 29 juin, le malade a eu à nouveau 14 séances de radiothérapie (7.000 R), les crises ont fait une légère réapparition, les fonctions génitales sont toujours absentes; l'état général est satisfaisant. Les bosses frontales ont diminué, les mains sont redevenue à peu près normales.

En juillet l'examen des yeux montre une atrophie papillaire partielle avec acuité de 7/10.

Un nouveau bilan calcique est fait ingesta, 1 gr. 567; excréta, 0,816 fécal et 0,076 urinaire; soit une positivité de 0 gr. 574 avec cependant une ingestion calcique bien inférieure à celle du bilan calcique antérieur.

En septembre 1932, apparition de signes diabétiques coïncidant avec un retour de la céphalée et des troubles visuels; soit intense, polydysie et polyurie. L'amélioration morphologique persiste.

La glycémie est alors de 2 gr.

La glycosurie de 104 gr. par litre avec 5 litres d'urine.

Il existe dans les urines 10 ‰ de corps acétoniques.

Ce diabète est d'ailleurs très sensible au régime: on note le 3 octobre avec un régime comportant un taux fixe de 150 gr. de sucre par jour: glycémie 1,36; glycosurie 36 gr. ‰ et 73 par jour.

A partir du 3 octobre 1932, le malade est mis à un régime fixe, comportant environ 80 à 100 gr. de sucre par

jour et il est de nouveau soumis à une radiothérapie de la façon suivante :

8 octobre : radiothérapie pénétrante 0,40 d'ét. eg. (10/10 Cu), 500 R. sur chaque région temporale.

10 octobre : id. sur chaque région frontale.

13 — : id. sur chaque région temporale.

15 — : id. sur chaque région frontale.

22 — : id. sur chaque région temporale.

25 — : id. sur chaque région frontale.

26 — : id. sur chaque région temporale.

5 novembre : id. sur chaque région frontale.

En tout 2.000 R. sur chaque région frontale et 2.000 R. sur chaque région temporale (environ 2.000 r. en tout).

Le 7 octobre on note : diurèse, 1,540; glycosurie 23,40 ‰ : 36 par jour.

Le 20 octobre : atrophie papillaire partielle acuité : D. 5/10; G. 3/10; nystagmus horizontal léger; pas de troubles de la musculature intrinsèque ni extrinsèque; pas de rétrécissement du champ visuel.

Le 20 octobre, on note : glycémie, 1,21 ; glycosurie 2,10 ‰, diurèse 1,520; acétonurie 0,009 %.

L'état général est excellent, les maux de tête ont complètement disparu; le régime est progressivement élargi et à la fin novembre 1932, ne comporte aucune restriction autre que celle du sucre en nature.

Il note une circulation meilleure au niveau de ses extrémités, les mains se refroidissent beaucoup moins.

Le 2 décembre 1932, on note : après 8 séances de radiothérapie terminées le 5 novembre et un régime normal, à part le sucre en nature qui est toujours proscrit : glycémie 1,09; asotémie 9,38; glycosurie 0; diurèse de 2 litres environ.

Le malade se sent bien, disparition complète de la céphalée, pas de troubles visuels il qualifie son état de « résurrection ». Un seul point noir, l'absence d'érection

et de désirs génitaux. Il n'y a plus de polydypsie, ni polyphagie.

Une rechute en mars 1933, avec réapparition des douleurs, fléchissement de l'état général, et légère glycosurie, a été rapidement enrayée par la radiothérapie.

Autre cas d'acromégalie traitée par de fortes doses de rayons à plusieurs reprises, sur plusieurs champs (5.000 r, puis 7.000 r, puis 2.000 r). Après le deuxième traitement, apparition d'un diabète assez important avec, pour un régime de 150 gr. d'hydrates de carbone, une glycosurie à 73 gr. sans grosse hyperglycémie. L'intensification du traitement fait disparaître à peu près complètement le sucre.

Le diabète s'est donc installé consécutivement à la radiothérapie. Il a disparu lors de nouvelles séances.

OBSERVATION VI

(due à l'obligeance de M. le Prof. SAVY)

Diabète acidotique chez un sujet jeune avec amaigrissement considérable. Insuline à fortes doses par intermittence, persistance de l'acétonurie. Traitement radiothérapique. Amélioration notable de l'état général. Disparition de l'acétonurie.

Le malade Jean B..., âgé de 36 ans, mécanicien de profession, entre le 23 septembre 1937 au pavillon N, à l'hôpital Edouard-Herriot, envoyé par le Professeur Savy, avec le diagnostic de diabète insulino-résistant en apparence.

Les antécédents pathologiques du malade se résument en : un croup contracté à l'âge de 6 ans, paludisme et dy-

senterie contractée en Algérie où le malade a fait un séjour de six ans (à cette époque il aurait subi une légère atteinte hépatique ?).

Rentré en France en 1925 il garde une santé excellente durant dix ans. Son diabète débute en 1935 et son premier symptôme fut un amaigrissement de 14 kgs. en quelques mois, accompagné de polydypsie. Malgré un régime sévère il eut un début de coma qui fit entreprendre un traitement insulinique.

En 1936, l'acétone et l'acide diacétique apparaissent dans les urines et restent constants depuis, ainsi qu'une odeur acétonémique de l'haleine.

Pendant quelque temps le malade ingère de fortes doses de bicarbonate de soude qui auraient déclenché des troubles digestifs (brûlures gastriques, régurgitations acides, anorexie); ces troubles disparaissent lorsque cesse l'usage du bicarbonate.

Il a reçu, avant son entrée dans le service, l'insuline d'une façon irrégulière, quand il le jugeait à propos (jusqu'à 80 unités par jour). Ce traitement a amélioré son état général sans modifier la glycémie ni la glycosurie. Plusieurs marques d'insuline ont été utilisées.

Pendant le mois qui précède son entrée dans le service, le malade a maigri de 4 kgs.

A son entrée, le malade accuse de l'asthénie ainsi que de la polydypsie, polyurie et polyphagie. Il pèse à ce moment 64 kgs.

L'examen des appareils pulmonaire, cardiovasculaire et du système nerveux ne révèlent rien d'anormal. Sa tension artérielle est de 11 sur 6,5. Les seuls faits anormaux que l'on constate sont : une légère odeur acétonémique de l'haleine et un pityriasis.

Il est mis au régime restreint d'hydrates de carbone et reçoit dès son entrée 40 unités d'insuline pendant deux jours.

Le 25 septembre 1937, les examens de laboratoire montrent :

Diurèse, 5 l. 200.

Glycosurie 92 gr. 30 ‰; 479 gr. 96 par 24 heures.

Glycémie, 4 gr. 10.

Acétone, présence.

Ac. diacétique, néant.

Le malade reçoit dès lors 80 unités d'insuline par jour.

Le 29 septembre 1937 :

Diurèse, 2 l. 900.

Glycosurie, 60 gr. ‰; 174 gr. par 24 heures.

Glycémie, 3 gr. 17.

Acétone, présence.

Ac. diacétique, néant.

Le 1^{er} octobre, début du traitement radiothérapique de l'hypophyse.

Il reçoit en 9 séances, du 1^{er} au 20 octobre, 1.800 r en tout, à raison de 200 r par séance sur trois portes d'entrée, deux temporales et une frontale, rayonnement filtré sur 5/10 Cu + 10/10 Al., 200 kilovolts, 4 milliam-pères, petit localisateur 7×10, distance 40 cm., durée 3'50".

Voici les résultats des examens de laboratoire successifs.

Insuline 100 unités par jour.

	le 8 oct. 1937	le 15 oct. 1937
Diurèse.	4 litres	3 l. 100
Glycosurie ‰	31 gr.	45 gr.
Glycosurie par 24 h.	124 gr.	139 gr. 50
Glycémie.	4 gr. 05	2 gr. 93
Acétone.	néant	traces faibles
Ac. diacétique	traces	

Le malade quitte le service le 20 octobre, les examens de laboratoire montrant une amélioration indiscutable.

Chez lui, le malade reçoit 80 unités d'insuline quotidiennes jusqu'au 15 janvier 1938. Revu en consultation entre temps, les examens de la boratoire indiquent :

	le 23 nov. 1937	le 20 déc. 1937
Glycémie.	5 gr. 14	3 gr. 15
Glycosurie ‰	3 l. 500	2 l. 600
Diurèse.	47 gr. 30	32 gr. 70
Glycosurie p. 24 heures.	165 gr. 50	85 gr. 02
Acétone.	traces	néant
Ac. diacétique	néant	néant
Albumine ‰.		0 gr. 10

A partir du 15 janvier 1938, le malade reçoit 60 unités d'insuline en une seule fois le soir. Il avait repris une quinzaine de kilogrammes.

Revu le 24 mars 1938 par le Dr Girard à l'occasion d'un corryza avec sinusite. Il a perdu 3 kgs et vient dans un état précomateux.

Le Dr Girard lui injecte dans son cabinet 60 unités d'insuline.

A noter que le malade se fait lui-même les injections d'une façon très irrégulière, semble-t-il.

Revient consulter le 28 septembre 1938.

A repris son métier de garagiste. Son poids se maintient à 69 kgs.

Reçoit toujours 60 unités d'insuline, faites à midi. Mange bien, pas de soif, bon état général.

A l'examen, tension artérielle 13 1/2 sur 9. Présence de sucre dans les urines.

Rien à signaler par ailleurs.

Est mis à 40 unités d'insuline protamine zinc.

Il s'est agi d'un grand diabète acidotique qui semble avoir tiré profit de la radiothérapie hypophysaire

1.800 par 3 portes d'entrée), puisque avec 80 unités la glycosurie a passé de 174 grammes à 85 grammes, soit donc diminuée de moitié dans les semaines qui ont suivi la fin des irradiations. La glycémie est restée à peu près au même chiffre.

On peut compter ce cas parmi les succès de la méthode.

OBSERVATION VII

(due à l'obligeance de M. le Prof. V. CORDIER et du Prof. agrégé A. CROIZAT)

Diabète bronzé grave. Légère insulino-résistance. Radiothérapie hypophysaire. Pas d'action sur la tolérance à l'insuline. Amélioration de l'état général. Reprise des séances d'irradiation. Céphalées intenses.

Marcel A..., 36 ans, manœuvre, entre dans le service du Docteur Cordier à l'hôpital Edouard-Herriot, le 9 avril 1935, envoyé par l'infirmerie de porte où il était amené pour syndrome douloureux abdominal. A son entrée on constate la présence du sucre et de corps cétoniques dans l'urine et l'on pratique une injection de 60 unités d'insuline.

Antécédents héréditaires et collatéraux : aucun renseignement ne peut être obtenu.

Antécédents personnels : le malade a eu la rougeole et la scarlatine dans son enfance. Il a accompli trois ans de service militaire et a toujours eu une bonne santé jusqu'en 1935. Aucun antécédent tuberculeux ni vénérien.

Bien que l'interrogatoire soit difficile dans ce sens, il semble qu'on se trouve en présence d'un ancien éthylique qui a dû par la suite réduire cet éthylysme du fait des

troubles digestifs. Il est marié, a un enfant de 9 ans, en bonne santé.

L'affection actuelle a débuté il y a quelques mois par de la polydypsie. Depuis trois semaines surtout se sont installés des troubles de la série diabétique : polydypsie importante, obligeant le malade à se relever la nuit pour boire, polyurie en rapport avec cette polydypsie. Pas de polyphagie, mais amaigrissement très rapide. Le malade déclare avoir perdu 8 kgs. En outre apparaissent des troubles digestifs (digestion pénible accompagnée de ballonnement abdominal, qui s'est accentué surtout ces derniers jours, constipation opiniâtre). Depuis quelques jours, le malade se sent abattu et en proie à une torpeur invincible. Hier matin (8 avril) il a vomi pour la première fois.

Ces troubles ont obligé le malade à cesser son travail depuis deux jours. Il entre alors à l'hôpital.

A l'entrée : malade considérablement amaigri, paraissant dans un état précachectique. Son visage, ses mains et ses pieds sont le siège d'une érythémie où entre des éléments de cyanose diffuse, des placards localisés de pigmentations brunes. On ne saurait mieux comparer la teinte du visage, à la fois ocre et violacée, qu'à celle d'un sioux.

Cette teinte serait d'apparition récente, environ une quinzaine de jours.

L'examen des appareils pulmonaire, cardio-vasculaire et du système nerveux ne révèle rien d'anormal. Tension artérielle : 15,5, 9,5.

Examen de l'appareil digestif : la denture est en mauvais état avec de nombreux chicots. Il existe un semis de vésicules sur la voûte palatine ; pas traces de leucoplasie. La langue est sèche, rôtie, pas d'odeur acétonique de l'haleine. L'abdomen est ballonnée. La peau est sèche et desquamée. Il n'y a pas de circulation veineuse collatérale. La palpation de l'hypocondre droit et de

l'épigastre réveille une douleur localisée. Il semble que le foie soit hypertrophié. Les urines renferment un disque moyen d'albumine et une quantité importante de sucre.

Il s'agit donc vraisemblablement d'un diabète bronzé d'installation rapide avec apparition, depuis trois semaines, de signes d'acidose.

Poids du malade à son entrée dans le service : 56 kg. 150.

Dès son entrée on institue un traitement insulinique : 60 unités quotidiennes en deux fois pendant 4 jours et 100 unités quotidiennes à partir du cinquième jour.

Voici quelques résultats des dosages pratiqués pendant le premier mois de son séjour à l'hôpital :

Dates.	10 avr.	15 avr.	18 avr.	26 avr.
Diurèse.	3 l. 200	2 l. 100	2 l. 700	4 litres
Glycosurie. . .				2 gr. 83
Glycémie. . . .	3 gr. 10	2 gr. 71		81 gr. 6
Acétone. . . .	présence		traces	0

Après un mois de traitement à l'insuline le malade est mis à un régime alimentaire équilibré à peu près à 140 grammes d'hydrates de carbone par jour.

On réduit la quantité d'insuline à 80 unités.

Depuis le 18 mai 1935 jusqu'au mois de janvier 1936 le malade reçoit un traitement insulinique de 80, 60, 80 puis 90 unités d'insuline quotidienne (Byla ou Endopancrine ou insuline danoise) et un régime comprenant d'une façon approximative respectivement 140, 70, 92 et 100 grammes d'hydrates de carbone par jour. Pendant tout ce temps, la glycosurie qui, pendant les premières semaines se maintenait aux environs de 80 grammes par jour, monte petit à petit pour atteindre 150 grammes par jour le 2 janvier.

La glycémie reste aux environs de 3 grammes, son taux oscille entre 2 gr. 60 et 3 gr. 82.

Le poids du malade passe progressivement de 56 kg. 150 à 64 kg. 900 le 25 janvier, se maintenant pour la plupart du temps aux environs de 62 kgs à partir du mois de mai jusqu'à fin novembre 1935.

En raison de la persistance d'une glycosurie importante et de la difficulté d'augmenter les doses d'insuline mal tolérée au delà des chiffres utilisés, on se décide à essayer la radiothérapie hypophysaire.

Le malade reçoit, entre le 25 janvier et le 12 février, six séances de radiothérapie hypophysaire ; 300 r au total, soit 50 r par séance, par deux portes d'entrée : temporale droite et gauche, rayonnement filtré sur 5/10 Cu + 10/10 Alum., 200 kilovolts, 4 milliampères. Pendant ce traitement et jusqu'au 10 mars 1936 le malade reçoit environ 70 gr. d'hydrates de carbone par jour et 90 unités d'insuline en deux injections, 45 unités le matin, 45 unités le soir. Sa glycémie oscille entre 3 gr. 70 et 3 gr. 40 en s'abaissant progressivement. La glycosurie, par 24 heures baisse de 104 grammes le 25 janvier, à 88 grammes pour remonter à 99 grammes le 10 mars. A cette date apparaissent brusquement de petits accidents d'hypoglycémie (tremblement, faim douloureuse, palpitations cardiaques). Depuis qu'on l'a ramené à 80 unités d'insuline par jour (en deux fois : 45 unités avant midi, 35 unités avant le repas du soir) ces accidents n'ont pas reparu.

L'état général du malade reste sans grand changement. Son poids a augmenté et oscille entre 64 kg. 500 et 65 kg. 900.

Le 2 avril 1936, en raison des bons résultats apparents mais partiels de la radiothérapie hypophysaire, on décide une reprise des séances d'irradiation.

Deux séances sont pratiquées : le 2 et le 9 avril avec une dose double que précédemment, soit 100 r. par séance, dans les mêmes conditions techniques. Ces séances ont dû être interrompues à cause des cépha-

lées intenses survenues en particulier après la deuxième séance.

Du 11. avril au 23 juillet, le malade reçoit 70 unités d'insuline par jour, en deux fois: 40 unités le matin, 30 unités le soir, avec un peu plus de 65 grammes d'hydrates de carbone préformés. Son état général est bon, sans polyphagie ni polydypsie marquées. Son poids reste stationnaire.

A ce moment (23 juillet 1936) on augmente la dose d'insuline à 80 unités par jour en deux fois, puis le 6 septembre à 90 unités en deux fois jusqu'au 2 octobre.

La glycosurie pendant tout ce temps (avril-septembre) oscillait entre 67 grammes et 100 grammes par jour et baisse à 40 grammes par jour après l'augmentation de la dose d'insuline. Le régime reste le même.

Le 2 octobre 1936, le malade se plaint d'accidents survenus après le repas du soir et rappelant l'hypoglycémie (faiblesse, vertiges). Il a engraisé et ne se plaint plus de soif. On essaye de réduire, en raison des accidents, l'insuline à 80 unités par jour et on enrichit le régime en sucre en donnant une double ration de pain de régime.

Depuis, il reste à peu près stationnaire, soumis à un régime alimentaire équilibré à 75 grammes d'hydrates de carbone environ par jour; sa glycémie aux environs de 3 grammes; la glycosurie entre 30-40 gr. par jour, et la diurèse entre 1 l. 500 et 2 l. 500.

Son poids varie entre 64 kg. 500 et 66 kilogs.

A sa sortie, le 16 septembre 1937, il pèse 64 kg. 300.

Dans cette observation il n'a pu être fait état du séjour que le malade fit tout dernièrement à l'hôpital du Perron, dans le service du Dr Guichard; nous la compléterons donc par le compte rendu que nous avons recueilli :

Juillet 1939. Cirrhose pigmentaire avec diabète.

Glycémie: 2 gr. 07. Glycosurie totale: 39 gr. 6. Insuline: 60 unités.

Bacillose pulmonaire. Perforation pulmonaire et pleurésie purulente avec pneumothorax suffocant. Mort.

Vérification: Cirrhose du foie. Sidérose viscérale. Atrophie testiculaire. Hypophyse normale. Infiltration pigmentaire. Pancréas: sidérose marquée.

Ce diabète bronzé fut d'abord mis à un régime approximatif de 100 à 150 gr. d'hydrates de carbone avec des quantités d'insuline allant de 80 à 90 unités. La glycosurie se maintint entre 80 et 150 gr., la glycémie autour de 3 grammes. Le diabète allait en s'aggravant, on restreint le régime à 70 grammes d'hydrates de carbone environ, et l'on porte la quantité d'insuline à 90 unités; le sucre restait encore à 100 grammes au commencement des irradiations. Ulérieurement il tomba à 30-40 gr., soit plus de la moitié, avec 80 unités d'insuline. Les irradiations furent d'ailleurs très faibles (300 r) une première fois. Une seconde tentative dut être abandonnée en raison des céphalées tenaces qui apparurent dès les premières séances.

Malgré les faibles doses, il semble que le traitement ait eu une certaine efficacité.

OBSERVATION VIII

(due à l'obligeance de M. le Professeur Agrégé
P.-P. RAVAUULT)

Diabète. Sujet jeune. Amaigrissement. Nécessité des fortes doses d'insuline. Radiothérapie. Diminution no-

table de la glycosurie et de la glycémie. Abaissement de la dose d'insuline. Reprise du poids. Nouvelle série interrompue par le départ du malade.

Pierre L..., âgé de 26 ans, maçon, entre dans le service le 6 janvier 1937, envoyé par le Docteur Clavez, de Trévoux, pour diabète.

Antécédent pathologique. Père mort à la guerre. Mère décédée d'une affection indéterminée. Ses deux sœurs et son frère sont en bonne santé. Dans sa famille, on ne trouve pas trace de diabète ni d'arthritisme. Le malade n'est pas marié ; nie l'éthylisme ; n'a jamais eu de maladies vénériennes. Etant enfant, il a eu la coqueluche.

Aucun autre antécédent pathologique.

L'affection actuelle aurait débuté il y a un an et demi. Le premier symptôme en date fut la polydypsie, accompagnée d'une polyurie ; pas de polyphagie. A la même époque le malade a présenté de la stomatite, ainsi qu'une balanite transitoire. Pas d'autres manifestations cutanées ; pas de prurit. Pas de troubles de la marche (faiblesse des membres inférieurs), mais surtout il a constaté un amaigrissement considérable : 10 kgs en trois semaines. (Il pesait 73 kgs il y a un mois, actuellement son poids est de 63 kgs).

En raison de cette asthénie et de l'amaigrissement, il vient consulter le Docteur Clavez qui découvre la glycosurie. Un dosage du sucre urinaire a montré une glycosurie de 52 grammes par litre. Son médecin l'envoie alors à l'hôpital.

A l'entrée : malade a un bon aspect général. Il est apyrétique. Les urines claires, abondantes (7 l. 500 par 24 heures) ; présence du sucre et d'albumine. Actuellement on ne trouve pas d'acétone, mais il y a quelques jours on a noté sa présence.

Appareil digestif : pas de troubles digestifs. La bouche est sèche, la langue saburrale, l'haleine légèrement fétide ; la stomatite a disparu. L'abdomen est souple, le foie et la rate ne sont pas perçus.

Système nerveux : abolition des réflexes rotuliens et achilléens. Pas de troubles oculaires.

L'examen des poumons et du cœur ne révèle rien d'anormal. La tension est à 11/6.

Rien à signaler par ailleurs.

Le malade est soumis à un traitement comportant une restriction des hydrates de carbone alimentaire et des injections quotidiennes d'insuline.

Durant tout son séjour à l'hôpital, les seules modifications à noter sont les résultats des examens chimiques, sanguins et urinaires et la modification du poids du malade, que nous présentons ci-dessous.

	glycémie	pro die	par litre	pro die	accrécion	traitemen
8 janvier 1937	2 gr. 70	6 l. 300	46 gr. 70	294 gr.	+	62 kg. 75 unités d'insuline.
12 février 1937	—	5 l. 600	50 gr. 40	282 gr. 20	0	» 64 kg.
27 février 1937	2 gr. 40	6 litres	62 gr. 50	375 gr.	0	134 unités à partir du 15. 65 kg.
8 avril 1937	2 gr. 50	4 l. 300	42 gr.	180 gr.	0	arrêt de l'insuline. 70 kg.
27 mai 1937	2 gr. 40	5 l. 500	46 gr.	257 gr.	+	65 kg. 400
4 juin 1937	2 gr. 79	3 l. 300	57 gr. 40	189 gr. 40	0	» 67 kg. 600
3 juillet 1937	2 gr.	4 litres	33 gr. 70	134 gr. 80	0	arrêt de l'insuline 68 kg. 300
3 août 1937	2 gr. 75	5 litres	50 gr. 70	273 gr. 50	+	75 unités à partir du 7 août. 65 kg.
2 sept. 1937	2 gr. 58	3 l. 300	52 gr. 50	173 gr. 25	0	arrêt de l'insuline. 67 kg. 500
21 sept. 1937	2 gr. 19	6 l. 300	49 gr. 65	312 gr. 70	+++	75 unités à partir du 25 sept. 65 kg.
28 octobre 1937	2 gr. 29	5 l. 800	17 gr. 20	99 gr. 75	0	arrêt de l'insuline. 68 kg. 700
3 déc. 1937	—	—	—	—	+	75 unités à partir du 18 novembre. 68 kg.
7 janvier 1938	3 gr. 28	7 litres	54 gr.	378 gr.	+	120 u. Radiothérapie. 68 kg.
3 avril 1938	1 gr. 89	5 l. 200	2 gr.	10 gr. 40	0	105 u. depuis le 3 av. 76 kg.
28 avril 1938	2 gr. 10	4 l. 800	0	0	0	90 u. depuis le 8 av. 75 kg.
13 avril 1938	—	—	—	—	—	60 u. depuis le 14 av. 60 kg.
19 mai 1938	2 gr. 23	4 l. 700	36 gr. 20	181 gr.	+	90 u. en 2 fois depuis le 28 avril. 76 kg.
19 mai 1938	2 gr. 10	4 l. 700	—	—	0	75 u. en 2 fois. 76 kg.
4 juin 1938	2 gr. 18	5 litres	10 gr. 40	52 gr.	0	Depuis le 29 mai, 74 kg.
21 juin 1938	2 gr. 50	5 l. 500	16 gr. 40	90 gr. 20	0	40 unités d'insuline retard. 74 kg.
21 juillet 1938	2 gr. 38	6 l. 250	21 gr. 60	134 gr. 90	0	Radiothérapie du 29 décembre. 73 kg.
12 déc 1938	2 gr. 39	6 l. 200	15 gr. 34	95 gr. 11	traces	71 kg.

En raison de la persistance d'une importante glycosurie, malgré l'emploi de fortes doses d'insuline, on décide le 6 mars 1938 d'entreprendre la radiothérapie hypophysaire.

Le malade reçoit, entre le 7 et le 28 mars 1938, dix séances, sur deux champs latéraux alternativement, une séance tous les deux jours, dans les conditions techniques suivantes : courant de 200 kilovolts, 4 milliampères, filtration 5/10 Cu + 10/10 Al., petit localisateur, 200 r par séance.

Côté droit			Côté gauche		
7 mars 1938, 200 r. en 16'			9 mars 1938, 200 r en 16'		
11	»	»	14	»	»
16	»	»	18	»	»
21	»	»	23	»	»
25	»	»	28	»	en 17'

Soit 1.000 r par champ et 2.000 r au total.

A la suite de ce traitement, pendant toute la quinzaine d'avril, chute des chiffres de la glycémie (de 3 gr. à 1 gr. 89) et de la glycosurie (0 gr. 1 ou 2 gr. au lieu de 15 gr. par litre). Amélioration suivie de rechute fin avril, puis d'une stabilisation aux environs de 2 gr. 39 pour la glycémie, et 15 gr. 34 ‰ pour la glycosurie. Il est à remarquer que l'amélioration signalée est obtenue simultanément à un abaissement de la dose quotidienne d'insuline, 120 unités nécessaires avant le traitement, 60 unités dans la période immédiatement suivante, puis 90 unités remplacées actuellement par 40 unités d'insuline spéciale.

Peau et cheveux intacts.

On demande une nouvelle série. Celle-ci est pratiquée dans les mêmes conditions :

Côté droit			Côté gauche		
29 déc. 1938	200 r. en 16'		31 déc. 1938	200 r. en 16'	
3 janv. 1938	»	15'	5 janv. 1939	»	15'
7 janv. 1939	»	15'	9 janv. 1939	»	14'

Le traitement est suspendu le 9 janvier, le malade quittant le service le lendemain (10 janvier 1939).

Ce diabète grave, acidosique semble avoir tiré un certain bénéfice de la cure radiothérapique (2.000 r au total par 2 portes d'entrée), mais il est difficile d'en analyser les résultats car l'instauration d'un traitement à l'insuline-protamine coïncide avec la période post-radiothérapique.

Nous trouvons dans la littérature médicale de nombreux autres exemples de radiothérapie de l'hypophyse dans le traitement du diabète.

Nous extrairons encore de la thèse de Rodsztejn une relation de l'article de de Jong (in *Acta Medica Scandinavica*) où nous trouvons ces phrases : « Dans la clinique médicale de l'Université de Groningen (communication personnelle du Professeur L. Polak Daniels) Meylor et Mook ont pu observer une insulino-résistance très importante chez une femme souffrant du diabète. Malgré des doses très grandes d'insuline, allant jusqu'à 440 unités par jour, cette femme perdait des quantités considérables de glucose dans ses urines. L'irradiation de la région hypophysaire a permis de diminuer ce dosage énorme et deux semaines après la première irradiation on a même supprimé toute injection d'insuline sans modifier le régime. »

Nous lui empruntons aussi le compte rendu de la

séance du 19 novembre 1937 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris où Rivoire et Pozzo di Borgo ont présenté un cas de diabète hypersensible à l'insuline ordinaire et traité par l'insulinate de protamine : « Au cours de l'hiver dernier, ayant fait un examen somatique complet de la malade et ayant trouvé une selle turcique un peu augmentée de volume et entourée d'apophyses clinoïdes hypertrophiées, je décidai de faire irradier son hypophyse dans l'espoir de faire diminuer les symptômes de son diabète, en particulier son hyperglycémie et sa glycosurie qui persistaient, bien qu'atténuées, malgré l'insulinate de protamine. La malade reçut 7 séances de radiothérapie pénétrante, par trois champs, à la dose de 3.500 R (soit 1.750 r) en tout.

En coïncidence avec ce traitement, nous observâmes une amélioration très nette du diabète, amélioration qui s'accroît depuis. En mars 1937, la glycémie à jeun n'était plus que de 2 gr. 48 (au mois d'octobre 1936 elle oscillait aux environs de 4 gr.); il y a quelques jours, elle était de 0 gr. 90. La glycosurie s'est atténuée, et a disparu totalement à l'heure actuelle, malgré un régime normal, mais bien entendu avec toujours 80 unités d'insulinate de protamine une fois par jour. L'état général s'est transformé, la malade a engraisé considérablement et mène à l'heure actuelle une vie tout à fait normale. »

OBSERVATION IX (*inédite*)

(due à l'obligeance de M. le Docteur PALIARD)

Diabète acétonique. Insulino-instabilité. Radiothérapie de l'hypophyse. Disparition de l'acétone et de la glycosurie. Coma hypoglycémique.

Pierre W..., alsacien, malade de 33 ans, marchand ambulant. N'a jamais été malade avant le début de cette affection. Ni accidents ni traumatismes, aucun antécédents pathologiques héréditaires. Ne boit ni vin ni alcool, mais beaucoup de bière.

Au début de 1933, apparition de polydypsie et de polyurie (se levait jusqu'à 10 fois dans la nuit). En quelques mois, le malade maigrit de 20 kgs.

Un médecin consulté le fait entrer à l'hôpital de Colmar où il passe 3 mois. On institue un régime sévère avec administration de 60 unités d'insuline. Les symptômes s'atténuent et le malade reprend 16 kgs.

Le malade sort de l'hôpital et reprend son ancienne vie en se faisant chaque jour 60 unités d'insuline et en suivant un régime mais peu sévère. C'est pendant cette période qu'il fait plusieurs accidents comatiques (une dizaine) de petite durée (30 minutes en moyenne) et à allure franchement hypoglycémique. Les glycémies faites quotidiennement montrent des chutes de 2 gr. 5 à 0 gr. 80 ne coïncidant pas avec des variations de doses d'insuline.

Il y a un an, nouvel amaigrissement et le malade retourne à l'hôpital de Colmar. On fait un essai de l'insuline-protamine-zinc sans résultat satisfaisant semble-t-il. Séjour de 7 mois.

Le malade est alors obligé de quitter l'Alsace.

Depuis son séjour à Lyon, a beaucoup maigri, les symptômes diabétiques ont beaucoup augmentés. Il entre donc à l'Hôpital Edouard-Herriot

Le 4 septembre 1940, à l'entrée :

Examen somatique normal à part un foie un peu gros et dur.

Les urines montrent :

Sucre : +.

Acétone : +.

Albumine : 0.

En outre, le malade dit ne pas très bien voir de l'œil gauche.

Glycémie : 4 gr. 33.

Glycosurie totale, 138 gr.

Acétone +.

On administre 50 unités par jour, puis 110 unités.

A ce taux, l'acétone disparaît, la glycosurie aussi, mais la glycémie est à 3 gr. 30 encore.

Le malade quitte le service pour reprendre sa vie errante. Pendant cette période il avouera n'avoir plus suivi de régime, avoir baissé ses doses d'insuline de 110 à 20 unités, puis n'en plus faire du tout. Mais une grande faiblesse et un amaigrissement considérable le font revenir dans le service.

On lui administre alors de l'insuline-protamine-zinc : 50 unités par jour + 10 unités d'insuline aqueuse ;

la glycémie est à 3 gr. 35,

la glycosurie à 96 gr.,

l'acétone à 0.

Quelques jours après cependant le malade fait un accident hypoglycémique avec une glycémie à 0 gr. 72.

Le malade se sentant mieux quitte de lui-même le service le 23 décembre avec :

une glycémie à 1 gr. 22,

une glycosurie à 54 gr.,

une acétonurie à 0.

Mais le malade doit de nouveau rentrer à l'hôpital le 8 janvier 1941 après avoir maigri de presque 5 kg. en 15 jours.

A l'entrée :

glycémie à 3 gr. 28,

glycosurie à 147 gr.,

acétonurie : +.

On continue le traitement à 50 unités de protamine-zinc-insuline.

Quelques jours après le 23 janvier, le malade fait un accident hypoglycémique avec :

glycémie à 0 gr. 74,

glycosurie à 0,

acétone à 0.

Mais avec les mêmes doses d'insuline et le même régime, le 13 février : la glycémie est à 4 gr. 92, la glycosurie à 176 gr.

On augmente la dose à 80 unités.

La glycémie tombe à 1 gr. 50.

La glycosurie à 0.

Mais quelques jours plus tard, la glycémie monte à 3 gr. 42, la glycosurie à 150 gr.

On essaye alors le traitement radiothérapique après avoir baissé la dose d'insuline à 60 puis à 55 unités; on fait, sans modification de la dose d'insuline et sans accidents hypoglycémiques huit séances de rayons à raison de 100 r. par séance, soit en tout 800 r.

Mais, dès la deuxième séance, la glycosurie et l'acétonurie avaient disparu.

Quarante-huit heures après la huitième séance le malade fait un coma hypoglycémique avec une glycémie à 0 gr. 39.

Les jours qui suivent, malgré une diminution de l'insuline, le malade fait encore de petits accidents. On baisse enfin la dose jusqu'à 15 puis 10, puis 7 unités.

La glycémie remonte alors d'un coup à 2 gr. 77.

Le malade veut alors quitter le service.

Il reviendra le 9 octobre 1941, mais fera un séjour

trop court pour permettre de considérer les résultats lointains de la radiothérapie et pour instituer un nouveau traitement approprié.

Cette observation, quoi qu'elle soit souvent interrompue et incomplète à cause de la difficulté de tenir longtemps à l'hôpital un malade qui aime sa vie errante, prouve cependant une nette amélioration due au traitement radiothérapique. Il faut noter aussi cette insulino-instabilité particulière avec, sans cause apparente, alternative d'insulino-résistance relative et d'insulino-sensibilité.

C'est peut-être à une telle phase d'insulino-sensibilité que correspond le coma hypoglycémique survenu après la huitième séance de rayons X.

Les dernières doses de 15-10 unités et 7 unités paraissent aussi coïncider avec cette même période d'hypersensibilité à l'insuline qui ne dura que quelques jours puisqu'aussitôt après la glycémie remonta d'un seul coup à 2 gr. 77.

Quoi qu'il en soit la radiothérapie a fait disparaître la glycosurie et l'acétonurie et a permis de baisser les doses d'insuline de 80 à 55 unités.

Il faut considérer que c'est déjà un résultat appréciable.

OBSERVATION X (*inédite*)

(due à l'obligeance de M. le Docteur PLAUCHU)

Grand diabète avec dénutrition bien corrigé par l'insulinothérapie. Renforcement de l'amélioration par la radiothérapie hypophysaire.

Mme M... P..., âgée de 40 ans, s'est aperçue que, depuis quelque temps, elle n'avait plus de force et que, pendant la journée elle était somnolente ; elle avait en plus de fortes douleurs dans les épaules avec une grande raideur qui limitait dans une très grande proportion tous ses mouvements ; elle avait enfin des fourmillements dans les mains

Elle vient consulter à la clinique des Charmettes.

Le 6 novembre 1940, un examen d'urines montre qu'il y a 188 gr. 46 de sucre dans les urines avec acétonurie positive. On institue un traitement par l'insuline avec un régime sévère. Elle pèse alors 70 kgs.

Le 22 novembre, après avoir reçu 6 injections de 20 unités d'insuline retard depuis le 6 novembre, la glycosurie est tombée à 65 gr. par jour.

On institue un traitement d'injections quotidiennes de 20 unités.

Le 29 novembre la glycosurie journalière est à 32 gr. Il n'y a plus d'acétone. L'asthme et la somnolence ont disparu. La malade ne se plaint plus de douleurs dans les épaules ni de fourmillements dans les mains. Mais ses mouvements sont encore pleins de raideur et très limités.

On augmente la dose à 30 unités de I.P.Z.

Le 13 décembre, la malade a grossi de 700 gr. Elle se plaint de contractions thoraciques nocturnes, vraisemblablement nerveuses.

Le 24 décembre, le poids est de 72 kg. 400. La malade dit avoir des névralgies persistantes avec sensation de « bras en plomb ».

Examen négatif.

Le 31 janvier 1941, le poids est encore monté à 72 kg. 830. La malade a vu le Professeur Leriche qui confirme l'examen négatif : l'ankylose des épaules est troublante. On ne fait pas d'infiltration mais des séances de radiothérapie.

Le 11 février, la glycosurie journalière est à 30 gr.

Le 28 février, après 5 séances de radiothérapie sur l'épaule droite, les douleurs disparaissent complètement, mais la limitation des mouvements est encore assez nette ; toutefois la malade arrive à porter les mains à son chignon et à joindre ses deux mains dans le dos.

Le poids est à 74 kg. 100.

Le 4 avril 1941, le poids est tombé à 72 kg. 800 ; la glycosurie est à 35 gr. par jour, mais la malade avoue être restée deux jours sans injection d'insuline.

La radiothérapie sur les épaules améliore très nettement les mouvements.

Le 9 mai 1941 le poids est stationnaire à 72 kg. 800. La glycosurie est légèrement montée à 38 g. 30.

On conserve le traitement par 30 unités de P.I.Z. par jour, mais on essaie la radiothérapie hypophysaire. Elle reçoit en tout 900 r. en 6 séances de 150 r. par porte d'entrée temporale alternativement gauche et droite.

Le 4 juillet la malade revient après avoir reçu un traitement complet de radiothérapie sur l'hypophyse.

Le poids a augmenté légèrement : 73 kgs.

On essaie de diminuer la dose d'insuline mais avec 20 unités la glycosurie est à 31 gr.

On augmente progressivement la dose d'insuline.

Le 5 septembre 1941, avec 40 unités, la glycémie tombe à 0 gr. 95 ‰ avec accidents hypoglycémiques.

Avec 35 unités, les malaises hypoglycémiques persistent. On revient à la dose initiale de 30 unités. La malade fait encore de petits accidents hypoglycémiques ; le 29 septembre, elle perd connaissance pendant trois quarts d'heure. Une injection d'adrénaline pratiquée fut suffisante pour élever la glycémie à la normale.

Les 29-30 octobre et 1^{er} novembre, pas de sucre dans les urines.

Le 2 novembre, la glycosurie est à 38 gr. 8, mais la

malade est soupçonnée d'avoir fait un écart de régime se croyant peut-être guérie.

Dans les jours suivants, on baisse la dose d'insuline jusqu'à 20 unités et la malade avoue avoir encore de petits malaises d'hypoglycémie.

La glycémie est à 1 gr. 20.

La glycosurie est entre 0 et 15 gr. suivant l'observation du régime.

L'acétone a disparu définitivement.

Le poids est stationnaire.

L'état général est excellent.

La malade continue actuellement le même traitement. Elle vient de temps en temps consulter à la clinique des Charmettes. L'amélioration se maintient.

Cette observation est pleine d'intérêt parce qu'elle a trait à un diabète qui était bien corrigé par l'insuline alors que les observations précédentes relataient des traitements radiothérapiques faits en désespoir de cause dans des cas d'insulino-résistances ou de mauvais résultats de l'insulinothérapie.

Ici le traitement insulinique avait eu de bons résultats : avec 30 unités, le poids avait passé de 70 kgs à 72 kgs 800, la glycosurie était tombée de 188 gr. 46 à 38 gr. 3 et l'acétone avait disparu. Les résultats et la glycémie manquent malheureusement pendant cette période.

La radiothérapie de l'hypophyse vient parfaire cette nette amélioration : le poids monte encore jusqu'à 73 kgs. La glycémie est normale à 1 gr. 20. La glycosurie varie entre 0 et 15 gr. mais sans une observation stricte de régime. L'acétone reste inexistante dans les

urines. La dose d'insuline est abaissée à 20 unités donc de 33 %.

Le seul point contestable peut être le fait que l'amélioration commence à ne se faire sentir que seulement 5 mois après le début du traitement radiothérapique. Mais toutes les observations sur ce sujet sont unanimes à admettre que l'amélioration n'est pas instantanée et que les résultats peuvent attendre plusieurs mois avant de se préciser.

Il faut noter aussi une exacerbation passagère du diabète où il a fallu augmenter la dose jusqu'à 40 unités. Mais ces poussées sont tout à fait classiques et sont suivies dans tous les cas d'une amélioration très nette.

L'intérêt de cette observation réside dans l'aide très efficace que peut rendre la radiothérapie de l'hypophyse à l'insulinothérapie dans tous les cas de diabète.

Résultat de la radiothérapie

De ces dix observations de diabète sucré traité par la radiothérapie hypophysaire, dans deux cas il s'agit de diabète bronzé (obs. III et VII); dans deux cas il s'agit de diabète avec acromégalie associée (obs. IV et V); dans les six autres cas il s'agit de diabète grave avec acidose sans participation clinique hypophysaire.

L'étude critique de ces observations présente beaucoup de difficultés.

En effet, la plupart du temps, nous n'avons aucun renseignement sur les régimes sucrés avant et après radiothérapie ni sur la fidélité des malades à l'égard de ces régimes; nous ne pouvons donc conclure avec certitude sur la plus ou moins bonne amélioration due au traitement radiothérapique.

Malgré cela, nous pouvons conclure que ce traitement mérite d'être employé comme complément renforceur du traitement insulinique.

Examinons en effet les résultats obtenus.

Les observations I, II, III, VI, VII, IX, et X montrent un résultat appréciable et parmi elles quatre ont eu une amélioration très importante.

De même l'observation de Meyler et Mook est un véritable succès.

Celle de Rivoire et Pozzo di Borgo montre une réelle amélioration.

Les cas IV, V, VIII sont moins démonstratifs; ce sont cependant des diabètes avec acromégalie où donc il y a certainement un hyperfonctionnement hypophysaire.

Dans tous les cas rapportés, la radiothérapie a toujours eu une action (quoique plus ou moins importante) sur tous les symptômes du diabète.

La glycosurie devient parfois inexistante par rapport à son taux initial (obs. III, IX et X) ou a notablement diminuée ($1/6$ dans les observations I et II — $1/2$ dans les observations VI et VII).

La glycémie a diminué de moitié dans l'observation II. Elle reste élevée dans les obs. I, III et VI, malgré l'heureuse évolution du diabète. Elle est redeve-

nue presque normale dans l'obs. X. Dans l'obs. IX, on note des accidents hypoglycémiques.

L'acétone disparaît dans tous les cas.

Le poids augmente et se relève de plusieurs kgs dans presque tous les cas.

Les doses d'insuline sont réduites à la moitié dans l'obs. I, au tiers dans l'obs. III au quart dans l'obs. II et sont supprimées complètement dans l'obs. de Meyler et Mook. Les obs. IX et X font paraître un abaissement d'un quart et d'un tiers.

L'action de la radiothérapie n'est pas toujours immédiate; elle n'est couronnée de succès souvent qu'à la fin des séances ou dans les semaines et les mois qui suivent (obs. II, III, VI et X).

L'amélioration post-radiothérapique est souvent précédée d'une exacerbation passagère du diabète (obs. III et X). Les poussées d'aggravation sont en particulier notées dans les cas de diabète avec acromégalie; mais dans ces cas on peut peut-être incriminer les poussées d'hyperpituitarisme spontanées décrites classiquement dans l'acromégalie. Quant aux poussées notées dans les diabètes banaux, il faut penser qu'elles sont dues au rôle excitateur des faibles doses des rayons X.

Quoi qu'il en soit, l'intensification du traitement radiothérapique a raison de ces poussées dans l'un et l'autre cas.

Les seuls accidents observés furent des céphalées qui durent dans un cas faire interrompre le traitement (obs. VII). On a signalé l'alopécie, mais elle est en général temporaire.

Il faut donc reconnaître que ce traitement radiothérapique est un adjuvant efficace de l'insulinothérapie; il améliore heureusement l'évolution du diabète et renforce ainsi notre croyance à la participation de l'hypophyse dans la production de cette affection.

Technique

La technique de la radiothérapie hypophysaire n'est pas encore définitivement mise au point. La détermination des doses et le rythme des séances est empirique.

La plupart des auteurs ont pratiqué 2 à 3 séances d'irradiation par semaine, en donnant, en moyenne, une dose totale de 2.000 r en 10 séances. Mais dans un cas la dose totale fut beaucoup plus faible : 500 r en 8 séances. Par contre, dans les acromégalies, la dose totale utilisée est beaucoup plus forte (10.000 à 12.000 r).

Certains malades ont subi avec profit deux séries successives de séances à quelques semaines d'intervalle; un acromégale fut soumis à trois séries successives à trois mois d'intervalle.

Dans tous les cas on emploie alternativement 4 portes d'entrée : frontale, temporo-pariétale et occipitale.

Pour la conduite du traitement, le coefficient individuel du malade joue un très grand rôle. On ne peut se fier aux réactions immédiates, car une exacerbation passagère des signes du diabète a été parfois observée précédant une amélioration nette; et aussi

l'amélioration peut ne se dessiner qu'après cessation des séances et ne se compléter que dans les mois qui suivent.

On recommencera de nouvelles séries, si le résultat obtenu est satisfaisant et incomplet car de nouvelles irradiations peuvent accentuer l'amélioration.

On observe quelques incidents : on peut voir apparaître une alopécie, qui n'est que temporaire cependant, et qu'on évitera en employant des doses modérées et en utilisant successivement plusieurs portes d'entrée; des poussées de glycosurie s'observent quelquefois; elles sont dues à l'action excitante des faibles doses et on les fera disparaître en intensifiant le traitement; le seul incident ennuyeux est l'apparition de céphalées intenses dues à une hypertension intra-cranienne par hypersécrétion des plexus choroïdes et qui obligent parfois à cesser le traitement.

CHAPITRE III

TRAITEMENT CHIRURGICAL DU DIABETE HYPOPHYSECTOMIE

De nombreux essais de traitement chirurgical du diabète sucré ont été faits. Tous ont cherché soit à réduire les effets hyperglycémians de telles ou telles hormones soit à augmenter les effets hypoglycémians de telles ou telles autres.

Bodansky, Werner, Parhon et Derevici avaient constaté chez l'animal une action hypoglycémiante évidente de la thyroïdectomie.

Cette méthode utilisée chez l'homme dans le traitement de la maladie de Basedow, agit surtout sur le syndrome hyperthyroïdien. Elle peut quelquefois améliorer et même guérir le diabète associé (Rhodenburg, Buchanan, Crile, O'Day, Fitz John, Joslin).

Mais Wilder, Forster et Penberton n'ont pas eu de résultat dans un cas de diabète banal.

Une autre méthode, préconisée par Seelig consiste à ligaturer le canal de Sténon dans le but d'exacerber la sécrétion endocrino-salivaire hypoglycémiante. Mais cette ligature n'a que peu d'effet sur l'hyperglycémie. Dans le même but d'exacerber la sécrétion endocrine du pancréas, on a proposé la ligature en mas-

se du pancréas (Mansfeld) et même la résection de la queue du pancréas.

D'un autre côté, Donati réalisa l'énervation des surrénales.

Mais jusqu'à maintenant il n'y a rien à espérer de ces méthodes de traitement du diabète.

Hypophysectomie

Par contre une autre méthode de thérapeutique du diabète sucré constituée par l'ablation totale ou partielle de l'hypophyse a peut-être un avenir plus prometteur.

Les premières tentatives chez l'homme furent faites en 1893 par Caton et Paul pour des tumeurs hypophysaires.

Horsley en 1905 pratiqua plusieurs de ces opérations puis en 1907 Schloffer pour la première fois pratiqua l'opération par la voie nasale.

Dans la suite de nombreux travaux furent publiés sur cette question, notamment par Lenormant et Moritz en 1913.

En 1922, à la Réunion Neurologique de Paris, Cushing publie un excellent rapport sur le traitement chirurgical des tumeurs hypophysaires.

Dans le même temps Walton présente un rapport à la British Medical Association of Surgery qui insiste sur les avantages de la voie frontale.

En 1923 Ségura décrit la méthode endoseptale qui depuis porte son nom.

Depuis, les travaux sur la chirurgie hypophysaire se sont multipliés. Cushing et Davidoff, Walton se sont aperçus à ce propos que l'ablation de l'adénome hypophysaire avait généralement une action favorable sur le diabète qui y était associé, le faisant disparaître ou l'améliorant.

Néanmoins il existe peu d'observations dans la littérature relatant l'hypophysectomie dans la thérapeutique du diabète.

Nous citerons ici une observation d'ablation de l'hypophyse antérieure dans un cas de diabète grave avec dénutrition et insulino-résistance, mais sans signes hypophysaires associés.

OBSERVATION XI

(H. CHABANIER, P. PUECH, C. LOBO, ONELL, E. LELU)

Diabète grave avec dénutrition. Insulino-résistance. Ablation de l'hypophyse antérieure. Réduction des signes diabétiques.

Roger M..., né le 4 octobre 1912 a présenté jusqu'en 1927 une santé normale à tous égards. En particulier son développement physique et intellectuel s'effectuait normalement, quand, au début d'octobre 1927, à l'occasion d'un gros rhume avec laryngite, un diabète grave se déclencha brutalement avec soif et faim intenses, polyurie de 8 litres et glycosurie importante de 184 gr. par 24 heures.

Un traitement diététique fut entrepris, d'ailleurs mal réglé, et qui n'empêcha pas la glycosurie de s'élever.

En juillet 1928, accentuation de la glycosurie (246 gr.)

et de l'acétonurie, et début de coma dissipé par l'insuline.

Nous voyons le patient le 14 août 1928 : sujet très amaigri, très asthénique. Depuis l'éclosion du diabète, arrêt du développement qui devait persister par la suite en dépit du traitement.

Glycémie : 3 gr. 35.

Glycosurie : 100 gr.

Acétonurie : 2 gr.

Début d'un traitement méthodique et régulier par l'insuline avec un régime comportant 80 gr. d'hydrates de carbone. Reprise rapide du poids et des forces. Cependant jusqu'en janvier 1929, la glycémie demeure entre 3 gr. et 3 gr. 10 ; la glycosurie oscille entre 80 et 90 gr. Seule l'acétonurie a disparu. Sous l'influence de l'accentuation progressive de la dose d'insuline journalière jusqu'à 120 unités, la glycémie s'abaisse entre 1 gr. 75 et 2 gr. 20, la glycosurie entre 0 et 5 gr. L'acétonurie demeure nulle. Excellent état général.

A partir de juillet 1930, ces choses se modifient : pour maintenir le résultat acquis, les doses d'insuline doivent être élevées à 140 puis 150 unités. Puis cette dernière dose même n'empêche pas la glycémie de reprendre son ascension à partir de janvier 1932 tandis que la glycosurie se redresse entre 10 et 40 grammes et que l'acétonurie fait à nouveau son apparition.

Cette évolution nouvelle coïncida avec l'instauration d'une tuberculose pulmonaire contractée par le malade auprès de son père, vieux cavitaire.

Le patient fut alors hospitalisé et l'on essaya de rétablir son équilibre au point de vue diabétique. Mais alors on se heurta à la difficulté suivante : chaque fois que l'on voulait élever la dose journalière d'insuline au-dessus de 180 unités, des accidents hypoglycémiques survenaient, de type comitial, dont certains d'une intensité particulièrement marquée, cependant que la glycémie et la glycosurie demeuraient à peu près inchangées.

Entre temps, la fièvre s'atténuait. Vers mai 1932, les examens de crachats devenaient négatifs. Le patient quittait l'hôpital en juillet 1932 dans un état général des plus favorables mais conservant une glycémie de l'ordre de 3 gr. à 3 gr. 30 et une glycosurie oscillant entre 5 et 50 gr. toujours pour une ration en hydrate de carbone de 80 gr. la dose d'insuline variant entre 150 et 170 unités.

Les choses se maintinrent de la sorte jusqu'en juillet 1934. A ce moment, sans cause apparente, nouvelle ascension de la glycémie aux environs de 4 gr. et de la glycosurie entre 80 et 100 gr. et réapparition de l'acétonurie.

Un nouvel essai d'accentuation des doses d'insuline ne produisit qu'une baisse légère de la glycémie et de la glycosurie et entraîna à plusieurs reprises des accidents sérieux consistant essentiellement en crises épileptiformes brutales avec sueurs profuses et suivies d'une fringale violente, lorsque la crise épileptiforme terminée, le malade reprenait conscience.

Enfin, ajoutons que la réaction de Bordet-Wassermann effectuée à plusieurs reprises, s'est toujours constamment montrée négative.

L'hypophysectomie fut alors décidée.

Le 29 octobre 1934, ablation de l'hypophyse antérieure par P. Puech dans le service de M. Clovis Vincent. Le lobe antérieur est curetté. *L'examen histologique montre qu'il est entièrement normal.*

Dans la suite, nous avons alors observé à plusieurs reprises des crises d'hypoglycémie banale et sans gravité qui nous ont obligés à réduire progressivement la dose d'insuline aux environs de 70 à 80 unités par jour. Malgré cette diminution, le taux de la glycémie oscilla dans des limites nettement inférieures à celles observées auparavant entre 0 gr. 75 et 2 gr. 20. De même la glycosurie varia entre des traces et 30 gr.

Cet état se maintint jusqu'en mars 1935. A ce moment, reprise évolutive des lésions pulmonaires. Mort le 15 avril 1935 ».

Résultats

Le premier point à considérer est la modification peut-être incomplète mais nette, des symptômes diabétiques sous l'effet de l'ablation de l'hypophyse.

La glycosurie qui, avant l'intervention, en juillet 1934, oscillait entre 80 gr. et 100 gr., ne varie plus, après, qu'entre des traces et 30 gr. Elle n'est donc plus que le sixième de ce qu'elle était soit un abaissement d'environ 75 %.

La glycémie qui était à 4 gr. n'est plus qu'entre 0 gr. 75 et 2 gr. 20 soit un abaissement de plus de 50 %.

L'acétonurie a disparu complètement.

Les doses d'insuline qui étaient de 150 à 170 unités sont tombées à 70 et 80 unités soit un abaissement de 50 %. Enfin il y a disparition de l'insulino-résistance et de l'insulino-instabilité; sans qu'on puisse mettre en cause dans sa production et sa disparition l'influence de la tuberculose. En effet déjà avant l'apparition des symptômes de l'atteinte tuberculeuse, il fallait 150 unités d'insuline pour métaboliser 80 gr. d'hydrates de carbone et la présence de sucre était positive cependant dans les urines. En mai 1932 quand la phase évolutive fut jugulée et que les symptômes tuberculeux s'amendèrent : pas de fièvre examen des crachats négatif, les symptômes diabétiques conti-

nuent à être aussi peu sensibles à l'insuline : la glycémie est entre 3 gr. et 3 gr. 30 et la glycosurie entre 5 gr. et 50 gr. malgré des doses de 150 à 170 unités.

En juillet 1934, deux ans plus tard, la glycémie monte à 4 gr., la glycosurie à 100 gr. et l'acétonurie réapparaît sans cause apparente, en particulier sans coexistence d'une poussée tuberculeuse.

Par contre, si l'apparition et l'évolution de la tuberculose n'a paru jouer aucun rôle manifeste dans la production et les manifestations de cette insulino-résistance, le traitement qui s'adresse à l'hypophyse, lui, a sans conteste possible, redonné au diabète son insulino-sensibilité : les chiffres nous le prouvent.

Le second point très intéressant de cette observation est le fait que l'hypophyse a été reconnue normale. Et cependant l'ablation de cette hypophyse a amélioré le diabète. Ainsi une hypophyse même normale peut jouer un rôle dans la production du diabète.

Un autre point qu'il faut considérer a trait au mécanisme de l'arrêt du développement du sujet de cette observation. A la veille de l'intervention en effet, donc 7 ans après le début du diabète, l'habitus du malade était resté exactement le même : même taille (1 m. 52), formes, organes génitaux d'un adolescent de 15 ans, inappétence sexuelle absolue, la voix demeurerait infantile; les préoccupations intellectuelles, le caractère étaient ceux d'un enfant de 15 ans.

Devant un tel tableau on pourrait suspecter une intervention de l'hypophyse mais l'examen histologique fait écarter cette hypothèse. Il faudrait alors ad-

mettre que cette hypertrophie est due uniquement à l'hypo-insulinémie par déficience de la sécrétion pancréatique. Et Nobécourt et Lereboullet ont montré que l'arrêt du développement en cours du diabète est bien connu. Mais pourquoi donc, dans notre observation, le traitement insulinique n'a-t-il aucune action sur cet arrêt du développement alors qu'il est fréquent de noter en pareille occurrence une reprise nette de la croissance ?

En résumé, puisque l'hypophysectomie a amélioré le diabète et supprimé l'insulino-résistance, pourquoi ne pourrait-on pas conclure logiquement qu'elle a coopéré à créer un diabète qu'elle coopère si bien à diminuer ? Parce que l'hypophyse est normale ? Mais combien de fois n'a-t-il pas été fait état de syndrome diabétique typique dont, à l'autopsie, le pancréas s'est révélé histologiquement normal. D'ailleurs est-il toujours possible d'inférer de l'anatomique au fonctionnel et de nier qu'une glande histologiquement normale puisse produire des sécrétions d'activité anormale ?

QUATRIÈME PARTIE

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

En résumé, si l'on considère tous ces arguments, il ne paraît pas douteux que le fonctionnement de l'hypophyse retentisse sur l'état du métabolisme hydrocarboné et certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'hypophyse pouvait jouer un rôle non seulement dans la genèse des diabètes associés à des syndromes de dysfonctionnement de cette glande, mais aussi dans la genèse du diabète ordinaire.

Les faits physiologiques paraissent le démontrer.

En effet, l'étude critique du mode d'action des hormones hypophysaires et de l'hormone pancréatique montre que l'hyperglycémie peut être consécutive soit à une hyposécrétion d'insuline, soit à une hypersécrétion des diverses hormones hypophysaires hyperglycémiantes; mais d'un côté comme d'un autre, l'hyperglycémie détermine toujours, comme nous l'avons vu, une hypersécrétion permanente de l'hormone glycogénolytique de l'hypophyse qui transforme le glycogène hépatique en un composé plus stable non mobilisable et qui, de ce fait, produit ce trouble des glucides en quoi consiste le diabète. De toute façon donc, l'hypophyse, même indirectement, en hypersécrétant une de ses hormones sous l'influence d'une hyperglycémie déjà établie, coopère à produire le diabète.

En plus, sur le terrain clinique, Joslin a attiré l'attention sur la taille souvent anormalement élevée des enfants lors de l'éclosion du diabète, sur l'appar-

rition fréquente de ce dernier au moment de la formation, sur son éclosion non exceptionnelle au cours de la grossesse, enfin sur l'existence habituelle chez l'adulte d'une phase d'obésité relative antérieurement à l'instauration du diabète.

On a vu, de plus, qu'on pouvait voir une certaine insulino-résistance chez des diabétiques banaux non hypophysaires et comparable à celle qu'on observe chez les acromégales.

Enfin, la thérapeutique hypophysaire, radiothérapie et hypophysectomie, améliore aussi bien les diabètes des sujets qui n'ont aucune manifestation clinique ou histologique de dysfonctionnement hypophysaire.

Paul Sainton, dans un article sur les diabètes endocriniens pose les conditions suivantes pour qualifier un diabète du à une perturbation endocrinienne :

1° Il doit y avoir coexistence du syndrome diabétique avec un syndrome d'hyperendocrinie ou d'hypoendocrinie certain.

Or nous avons vu dans cet ouvrage le grand nombre de diabètes associés à des hyperfonctionnements hypophysaires démontrés histologiquement, cliniquement et thérapeutiquement;

2° Les poussées diabétiques doivent coïncider avec les exaspérations du syndrome endocrinien et s'apaiser en même temps qu'elles.

C'est le cas des flambées d'hyperpituitarisme et d'aggravation des symptômes diabétiques décrits par Cushing;

3° Le syndrome diabétique doit être amélioré par le traitement propre au syndrome endocrinien associé que ce traitement soit opothérapique, chirurgical ou radiothérapique.

Nous avons vu ici les résultats de la radiothérapie et de l'hypophysectomie;

4° Le syndrome diabétique endocrinien est en général insulino-résistant total ou tout au moins relatif.

Or, c'est ce que nous avons vu dans le chapitre de l'insulino-résistance;

5° Il est moins influencé par le régime alimentaire que le diabète banal.

Or le régime est compris dans l'insulinothérapie que nous avons vu quelquefois inefficace.

6° Ces considérations s'adressent aux syndromes paradiabétiques.

Nous avons vu, dans tous les cas ou observations rapportés, que les signes du diabète n'étaient pas toujours au complet ou réagissaient différemment au traitement hypophysaire; bon nombre de ces cas peuvent être ainsi rapprochés des syndromes paradiabétiques.

Mais, pour être juste, il faut bien admettre qu'une faible partie des cas seulement correspond à toutes ces conditions.

Il est vrai, cependant, qu'on peut faire plusieurs objections à tous ces arguments. Ainsi, il est difficile de comprendre pourquoi, le diabète une fois installé, la croissance se ralentit et devient même inférieure à la croissance normale. De même, l'obésité hypophysaire est rare et généralement accompagnée d'un syndrome hypogénital; on ne voit pas alors comment pourrait coexister ce syndrome dû à un hypofonctionnement hypophysaire avec le diabète qu'on veut faire dépendre d'un hyperfonctionnement. La radiothérapie hypophysaire n'a pas chez tous un réel succès. Il faut aussi savoir que la destruction de l'hypophyse par suppuration chronique dans un cas de dia-

bête bronzé et par un abcès dans un cas de diabète grave insulino-résistant (Labbé) n'a nullement détruit l'intensité du diabète, comme cela aurait dû se produire si l'hypophyse avait participé à créer ce diabète.

Quoi qu'il en soit, sans faire à l'hypophyse une part prépondérante dans la genèse du diabète, on peut sans conteste lui attribuer une part adjuvante. Mais il ne nous est pas possible encore de dire si l'hyperpituitarisme est la cause directe de l'insuffisance insulinique par hypersécrétion de l'hormone contra-insuline ou si l'hyperplasie hypophysaire est simplement physiologique et consécutive à un trouble fonctionnel du pancréas. Il est plus simple d'admettre logiquement qu'il existe en même temps un hyperfonctionnement de l'hypophyse et un hypofonctionnement du pancréas sans chercher à connaître, parce que nous ne le pouvons pas encore, lequel des deux a produit l'autre. Il ne faut pas non plus perdre de vue les faits anatomiques, expérimentaux et cliniques dont nous avons parlé plus haut et qui semblent faire jouer un rôle à l'hypothalamus.

CONCLUSIONS

I. — Les données expérimentales, anatomiques et cliniques sont en faveur d'une participation de l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone, que cette dernière intervienne directement ou par l'intermédiaire d'autres glandes à sécrétion interne (pancréas, thyroïdes, surrénales). Elle jouerait un rôle dans le diabète sucré par son hyperfonctionnement; elle partage vraisemblablement ce rôle avec l'hypothalamus dont les fonctions sont difficiles à dissocier des siennes propres.

Ces considérations ont servi de base aux essais thérapeutiques qui se sont adressés à la radiothérapie de la région hypophysaire.

II. — Il semble, à la lecture des observations, où elle a été mise en jeu, que la radiothérapie hypophysaire mérite une place dans le traitement du diabète.

Sur 10 observations rapportées, 4 mentionnent des améliorations importantes, trois des résultats appréciables, les trois autres qui concernent des diabètes acromégaliques sont moins démonstratives.

La glycosurie, dans trois cas, devient inexistante par rapport à son taux initial et dans quatre cas n'est plus qu'une simple fraction de la glycosurie initiale,

allant du $\frac{1}{6}$ à la $\frac{1}{2}$ de cette dernière, et ceci malgré la réduction parfois considérable des doses d'insuline (du $\frac{1}{4}$ à la $\frac{1}{2}$).

La glycémie a diminué de moitié dans un cas, dans un autre, elle est redevenue presque normale, dans un troisième cas, il apparaît des accidents d'hypoglycémie; enfin, dans trois cas, la glycémie reste élevée, malgré l'heureuse évolution du diabète.

L'acétonurie disparaît dans tous les cas. Le poids du malade augmente de plusieurs kilos en général.

III. — Les indications de la radiothérapie hypophysaire semblent concerner les diabètes acromégaliques, la radiothérapie étant surtout dirigée contre l'acromégalie, et les diabètes insulino-résistants (l'hypophyse pouvant jouer un rôle dans leur genèse) en particulier ceux qui s'accompagnent d'insulino-instabilité.

IV. — La technique de la radiothérapie hypophysaire dans le diabète n'est pas encore définitivement mise au point. La détermination des doses et le rythme des séances est empirique. A titre d'indication, il sera signalé que la plupart des auteurs ont pratiqué de 2 à 3 séances d'irradiation par semaine, en donnant, en moyenne, une dose totale de 2.000 r en 10 séances. (Mais dans un cas, la dose totale fut beaucoup plus faible : 500 r. en 8 séances).

Par contre, dans les acromégalies, la dose totale utilisée est beaucoup plus forte (10.000 à 12.000 r.). Certains malades ont subi avec profit deux séries successives de séances à quelques semaines d'intervalle.

Dans tous les cas des portes d'entrée multiples sont utilisées alternativement (frontale, occipitale, temporo-pariétale).

Pour la conduite du traitement, on ne peut se fier absolument aux réactions immédiates provoquées par les séances d'irradiation, puisqu'une exacerbation passagère des signes du diabète a été parfois observée précédant une amélioration nette; et, d'autre part, l'amélioration peut ne se dessiner qu'après cessation des séances et ne se compléter que dans les mois qui suivent. Tout ce que l'on peut dire, c'est que l'on est en droit de recommencer une nouvelle série, lorsqu'on a obtenu un résultat favorable, mais incomplet, de nouvelles séances pouvant accentuer l'amélioration.

V. — Des incidents peuvent s'observer :

1° une alopecie temporaire, évitable par l'emploi de doses modérées et par l'utilisation successive de plusieurs portes d'entrée;

2° des céphalées intenses dues à une hypertension intra-cranienne par hypersécrétion des plexus choroïdes qui obligent quelquefois à cesser le traitement;

3° des poussées de glycosuries dues à l'action excitante des faibles doses et qui cessent toujours par l'intensification du traitement.

VI. — Le traitement chirurgical du diabète par ablation de l'hypophyse a eu dans un cas un succès

très appréciable sans qu'on puisse toutefois élever ce procédé à une méthode régulière quand il n'existe pas de tumeur hypophysaire associée.

VII. — Les résultats obtenus jusqu'ici par la radiothérapie hypophysaire sont encourageantes et plaident pour une participation effective de l'hypophyse dans la production du diabète. Cette méthode, dans son état actuel, ne peut cependant être qu'adjuvante de l'insulinothérapie et ne saurait prétendre à la supplanter.

Vu :

Le Doyen,

JEAN LEPINE.

Vu :

Le Président de la Thèse,

Victor CORDIER.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon le 29 Novembre 1941

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

GAU.

CINQUIÈME PARTIE

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD Ch., RIBOT A., BINET L. — Action des extraits d'organe sur l'hyperglycémie provoquée. *C. R. de la Soc Biol.*, t. LXXXII, 1919, p. 788.

ALAJOUANINE Th., STEVENIN H., THUREL R., GAULTIER M. — Acromégalie avec diabète sucré, maladie de Basedow et cataracte. Etude des corrélations glandulaires. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 28 fév. 1936.

ALVAREZ L. M. — Irradiation de la hipofisis en la diabetes grave. *Arch. argent. enferm. apar diges*, avril-mai 1937

ANSELMINO K. J. — Ueber die Wirkung des Kohlehydratstoffwechselhormones des hypophysenvorderlappens auf dem Blutzucker. *Endokrinol.* 1937, 19, 30.

— Hypophyse, métabolisme des hydrates de carbone et diabète. *Schw. méd. Wochens.* 6 nov. 1937, p. 1061

— De l'action de l'hormone du métabolisme des hydrates de carbone du lobe antérieur de l'hypophyse sur la glycémie. *Endokrinol.* juin 1937, t. XIX, f. 1/2, pp. 30-33.

ANSELMINO K. J., HÉROLD et HOFFMANN Fr. — Hypophysenvorderlappen und Pankreas. *Klinische Wochenschrift.* N° 32, 12 août 1933, p. 1245.

ANSELMINO K. J., et HOFFMANN Fr. — Pankréatropie Substanz dem Hypophysenvorderlappen. I et II *Klinische Wochenschrift.* N° 37, 16 sept. 1933, p. 1344.

— Ueber einen hypophysären Regulationsmechanismus im Kohlenhydratstoffwechsel und seine Störung beim Diabetes mellitus. *Klin. Wochens.* N° 29, 21 juillet 1934.

- Zür Darstellung des Kohlenhydratstoffwechselhormones des Hypophysenvorderlappen. *Endokrinol.* 1936, 17, p. 289.
- Mise en évidence des hormones de la post-hypophyse à l'aide de l'ultra-filtration. *Klin. Wochens.* 28 novembre 1936, p. 1750.
- Sur la participation de l'hypophyse à l'étiologie du diabète sucré humain. IV. Recherches nouvelles sur l'excrétion exagérée de l'hormone du métabolisme des lipides du lobe antérieur de l'hypophyse dans l'urine des diabétiques. *Zeitsch. f. Klin. Méd.*, 18 août 1936, t. CXXX, f. 4, pp. 424-429.
- Sur la participation de l'hypophyse à l'apparition du diabète sucré clinique. V. Sur l'arrêt du déversement de l'hormone métabolique des lipides et des hydrates de carbone du lobe antérieur de l'hypophyse par l'insuline. *Zeitsch. f. Klin. méd.* 1 8 septembre 1936, t. CXXX, f. 5, pp. 588-594.
- AUBERTIN. — L'insulino-résistance. *Brux. Méd.* 26 janvier 1936.
- ARDOUIN. — Y a-t-il des diabètes réfractaires à l'insuline. *Thèse de Paris* 1929.
- ARON M. — Recherches histo-physiologiques sur le fonctionnement et les corrélations des glandes endocrines embryonnaires chez vertébrés. *Bull. Biol. de France et de Belgique*, t. LXV, 1931, p. 438.
- ARON M., Van CAULAERT, STAHL J. — Recherches sur le diagnostic des troubles fonctionnels du lobe antérieur de l'hypophyse et sur certains déséquilibres endocriniens auxquels ils participent. *Presse Méd.* N° 105, 31 déc. 1932, p. 1981.
- ASCHNER B. — *Pflüger's Arch.* 19'2, N° 146, p. 1.
- BALLERIN B. V. et VINCENZETTO C. — Sulla radiotherapia tubéro-ipofisaria del diabete mellito. III° Congr. ital. oto-neuro-oftal., Bologna, octobre 1932, in *Revue d'Oto-Neuro-Ophtal.*, t. XI, N° 6, juin 1933.

- BANSI H. W. — Beziehungen der Adénohypophyse zum Zuckerstoffwechsel und Diabete mellitus. *Méd. Klin.*, 3, 15 octobre 1937, pp. 1404-1408.
- BARISON F. — Morbo di Dupuytren e diabete guariti con radioterapia della ipofisi. *Giorn. di Psichiat. e di Neuropat.*, n° 60, pp. 45-64, 1932.
- BARNES, SCOTT, FERRILL et ROGOFF. — Effects of partial adrenalectomy on experimental diabetes and on sensitivity to insulin. *Proc. exp. Biology. and Méd.*, 1934, p. 524.
- BARTELHEIMER H. — Lobe antérieur de l'hypophyse et diabète. *Klin. Wochens.*, 6 mai 1939, t. XVIII, N° 18, pp. 647-651.
- Hyperostéose frontale et diabète hypophysaire. *Wien. méd. Wochens.*, 25 mars 1939, t. LXXXIX, N° 12, pp. 341-343, 2 fig.
- BECK H G., SUTER G. M. — Pituitary divarism with diabete mellitus. *Endocrinology* 22, pp. 115-119, janvier 1938.
- BENNETT L. L. — L'interrelation de la pituitaire et de la surrénale pour le contrôle du pourcentage des hydrates de carbone chez le rat. *Endocrinology*, février 1938, t. XXII, N° 12, pp. 193-197.
- BERNARD et PAGET. — Sur un cas d'insulino-résistance vraie. *Journ. Soc. Méd.*, Lille, 1938, 24, 489.
- BICKEL G. — L'insuffisance antehypophysaire (hypopituitarisme antérieur). *Presse Méd.* 25 juillet 1936, n° 60, pp. 1204-1209.
- BINET Léon. — Hypophyse et diabète. *Presse Méd.* N° 99, 1934, p. 2000.
- BINET L., VERVE J., MESSIMY R. — Réactions endocrinien-nes chez les chiens atteints de diabète pancréatique expérimental. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVI, 1934, p. 812.
- BINI G. — Ricerche istologica sul sistema diencefale endocrina in casi di diabete mellito di origine pan-

- créatico. *Arch. per. le Soc. Méd.*, N° 64, novembre 1937, pp. 511-548.
- BLUM et SCHWAB — Diabète acromégalique et insuline. *C. R. Soc. Biol.* 1923, n° 89, p. 195.
- BORCHARDT. — Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie. *Zeit. Klin. méd.* 66, pp. 332, 1901-1908,
- BOSCHI G. — Diabete mellito guarito colla radioterapia profonda dell'ipofisi. *Gazz. d. Osp.*, N° 50, pp. 744-748, 9 juin 1929.
- La mia cura del diabete mellito mediante la radioterapia della regione ipofisaria. *Policlinica*, N° 37, pp. 581-583, 21 avril 1930.
- BOUCHERONDE. — Traitement hypophysaire dans certains cas de diabète pancréatique. *Thèse* Bordeaux, 1937.
- BOYD et NELSON. — Etudes sur la croissance de l'enfant diabétique. *Am. Journ. of Dis. Of Children*, 1928, p. 753.
- BRÉHAUT J. — Traitement chirurgical du diabète. *Journ. Chir.*, février 1939, t. LIII, N° 2, pp. 195-225.
- BRUGSCH, DRESEL et LÉVY F. H. — Die zentrale Regulation des Zuckerstoffwechsels. 23° *Kongress f. innere méd.* Wiesbaden 1921.
- BURN. — The modification of the action of insulin by pituitary extracts and others substances. *J. Physiol.*, 1923, N° 57, p. 318.
- CAHANE Mares. — Aperçu sur le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme hydrocarboné. *Presse Méd.*, n° 29, pp. 550-552, 10 avril 1937.
- CAMPBELL J. et BEST C. H. — Production du diabète chez les chiens par des extraits du lobe antérieur de l'hypophyse. *Lancet*, 25 juin 1938, pp. 1444-1445.
- CAMPOS C. A, CURUTCHET .I. L., LANARI A. — *C. R. de la Société de Biologie*, t. CXIII, 1933, p. 467.

CAMUS et ROUSSY. — La glycosurie hypophysaire. *Paris Méd.*, 4 avril 1914.

- Recherches expérimentales sur le corps pituitaire, le diabète insipide, la glycosurie et les dystrophies dites d'origine hypophysaire. *Endocrinol.* N° 4, octobre 1920, p. 507.

CAMUS, GOURNAY, LE GRAND. — Diabète sucré expérimental, *Académie des Sciences*, 9 juillet 1923.

- *Presse Médicale*, 1925, N° 33, p. 249.

CANNAVO L. — Insulino-résistenza e irradiazioni roëntgen nella regione ipofisaria. *Policlinica* N° 24, pp. 1099-1106, 15 juin 1936.

- Il diabete ipofisario. Rome, edit. cult. méd. 1937.

CANNAVO L. et BENIMATO R. — Recherches sur la destruction par les rayons Roëntgen du lobe antérieur de l'hypophyse. *Endocrinol.* juillet 1936, p. 389.

CARNOT P. et CAROLI J. — Hyperpituitarisme, acromégalie et diabète bronzé. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 18 juin 1937.

CASELLI. — Hypophyse et glycosurie. *Riv. di Frenatria*, février 1900.

GHABANIER H., PUECH P., LOBO-ONELL C., LELU E. — Hypophyse et diabète (à propos de l'ablation d'une hypophyse normale dans un cas de diabète grave). *Presse Médicale* N°s 47-49, 10-17 juin 1936.

CHAIKOFF L. L., REICHERT R. L., LARSON P. S. et MATHES M. E — *Am. J. Physiol.* 1935, N° 112, p. 493.

CHIANCA. — *Ref. Ber. Phys.*, t. LXVIII, p. 155.

CHRZANOWSKI B. et GRZYCKI S. I. — Das pankreatrope Hormon des Voderlappens der Hypophyse und die Langerhanschen Inseln der Bauchspeicheldrüse. *Polska Gaz. Lek.*, 3 novembre 1936, p. 871. *Klin. Wochens.*, 3 avril 1937, p. 488.

CLAAR E. et MALCANGI L. — L'insulino-résistenza, contributo clinico. *Riforma Méd.*, 16 octobre 1937, p. 1471.

- CLAUDE H. et BAUDOIN A. — Sur la glycosurie hypophysaire chez l'homme. *C. R. de la Société de Biologie*, t. LXXII, 1912, p. 855.
- COLLIN R. — L'hypophyse. Nancy, 1933, p. 235.
- COLLIN R., DROUET P. L., WATRIN J. et FLORENTIN P. — L'action histo-physiologique de l'hypoglycémie insulinique sur les glandes endocrines et le problème de l'antoginisme entre l'hypophyse et le pancréas. *Rev. Fr. d'Endocr.*, t. X, N° 4, 1932.
- COLLIN R. et FONTAINE T. — Deux conceptions de la circulation porte hypophysaire *Revue Fr. d'Endocr.* N° 14, p. 295.
- COLLIP. — Les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse. Etat actuel de la question. *Journal Méd. Fr.*, octobre 1936, p. 331.
- Facteurs de l'hypophyse : diabétogène, thyroïdique, surrénalotrope et parathyroïdique. Substance diabétogénique. *The J. of Am. Ass.*, t. CIV, N° 10, 9 mars 1935.
- COLWELL. — Relations de l'hypophyse et du diabète sucré. *Médecine*, 1927, p. 1.
- CROUCH R. L. et ELLIOT W. H. — *Am. J. Physiol.* 1936, N° 115, p. 245.
- CULPEPPER E. E., MADDER, HUTTON. — Traitment of essential hypertension and diabetes mellitus by irradiation of the pituitare and adrenal regions. *Endocrinology*, p. 236-242, N° 22, février 1938.
- D'AMOUR M. G. et KELLER A. D. — *Proc. exp. Biol. and Méd. N.-Y.* 1933, N° 30, p. 1175.
- DARNAUD. — Les variations de la sensibilité à l'insuline chez les diabétiques. *Europe Méd.* 1938, N° 3, p. 14.
- DAVIDOFF et CUSCHING. — Etudes sur l'acromégalie; métabolisme basal; troubles du métabolisme des hydrates de carbone. *Arch. of Int. Méd.*, 15 juin 1927, p. 673.

- DAVIS B. L. — Relation of hypophysis, hypothalamus and autonomic nervous system to carbohydrate metabolism. *Annals of Surg.*, octobre 1934, p. 654.
- DASIS E. L., CLEVELAND D. et INGRAM W. R. — *Am. J. Physiol.* 1935, N° 112, p. 504.
- DELHERM L. et FISCHGOLD H. — L'irradiation fonctionnelle de l'hypophyse. Le diabète insulino-résistant. Congrès Electro-radiol. France, Paris, octobre 1937; *Soc. Radiol.-Méd. France*, 8 octobre 1937, N° 25, pp. 611-619.
- Nos premiers résultats de la roëntgentherapie fonctionnelle de l'hypophyse. *Le Monde Médical*, N° 926, 15 novembre 1938, pp. 857-872.
- L'irradiation hypophysaire dans le diabète insulino-résistant. *Le Monde Médical*, N° 907, 15 novembre 1937.
- DELHERM L. et LAQUERIERE. — Traité d'Electro-Radiothérapie, 1938, Masson et Cie.
- DINGEMANSE E. — Action des extraits du lobe antérieur de l'hypophyse sur le contenu en corps acétoniques dans le sang. *Endokrinologie*, juin 1936, f. 5, pp. 292-302.
- DOBRIN M., LUCINION J. H. — Diabete treated by radiation of hypophysis. *J. Florida M. A.*, N° 21, juin 1935, pp. 550-551.
- DODDS et NOBLE. — Anterior hypophyseal hormones. *Brit. Med. Journ.*, 24 octobre 1936, p. 824.
- DUNAN F. — Du rôle de l'hypophyse dans la nutrition. *Thèse de Paris* 1914.
- ELLIS. — Hyperglycemia and glycosuria in acromegaly. *The Lancet*, 1924, N° 1, p. 1200.
- ELMER A. W., GIEDOSZ B. et SCHEPS M. — Sur l'hormone pancréatico-stimulante du lobe antérieur de l'hypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXIV, N° 9, pp. 823-826,

- Hypophyse antérieure et son action diabétogène et pancréatotrope *Acta Méd. Scandinavica*, N° 93, 18 novembre 1937, pp. 487-498.
- ELLSWORTH H. C. — The antagonism between posterior lobe pituitary hormones and insulin. *Journ. Pharm. a Exp. therap.*, 1936, N° 56, p. 417.
- ETIENNE. — Sur la pathogénie de la glycosurie chez un acromégalique. *Rev. Neur.*, N° 6, juin 1922.
- ETIENNE, DROUET, YOVANOVITCH, BRANTCHEVA. — Glycosurie dans l'acromégalie. *Rev. Méd. de l'Est*, 1922, N° 50, p. 271.
- FALTA W. et HÖGLER. — Insulärer und insulino-resistenter Diabetes. *Klin. Wochens.*, 1931, N° 10, p. 438.
- *Klinische Wochenschrift*. 27 septembre 1930.
- FEHR A. — Experimentale Roöntgenbestrahlung des Hypophyse bei Kaninchen. *Schweiz. Med. Wochens.*, 1936, pp. 289-291.
- FENZ. — Sur la fréquence des particularités du diabète insulino-sensible et insulino-résistant. *Klin. Woch.* 9 mai 1936, p. 681.
- FICHEA G. et FERRARI A. — Sui rapporti fra ipofisi e pancreas. *Pathologica*, 15 octobre 1937.
- FJESSINGER N. — Les syndromes hypophysaires. *Journ. des Pratic.*, 15, 22 et 29 février 1937, pp. 97-113 et 129.
- FISCHER A. et ENGEL N. — La régulation automatique des fonctions hypophysaires. *III^e Journ. Méd.*, Paris, juin 1937.
- FOGLIA V. G., GERSCHMAN R., MARENZI A. D., MUNOZ J. M., RIETTI C. T. — L'aggravation du diabète pancréatique par l'extrait antéro-hypophysaire. *C. R. de la Soc. Biol.*, 1937, t. CXXVI, p. 152.
- FRANCAVIGLIA A. — La irradiazione della regione temporale nella cura del diabete mellito. *Rass. terap. e patol. clin.*, décembre 1931, p. 705.

- FRANCK S. — Pré-hypophyse et glande thyroïde après irradiation de l'hypophyse par les rayons X. *C. R. de la Soc. Biol.*, 1937, t. CXXV, p. 580.
- FRANK. — Case of diabetes mellitus with acromegaly; question of role of pituitary body in pathogenesis of diabetes. *Turk. tib. cem. med.*, 1937, n° 3, pp. 323-333.
- FUCCI N. — Contributo clinico sul valore della roëntgentherapie ipofisaria nel diabete mellito. *Arch. di Radiol.*, 1933, N° 9, pp. 481-528.
- Tratamento radioterapico dell diabete mellito. *Arch. di Radiol.*, mai-juin 1934.
- FUKUI. — *Pflügger's Arch.*, t. CCX, 1925, p. 427.
- GULTON J. — Physiology of the nervous system. *Oxford University Press* 1938.
- GAGEL O. — Symptomatologie der Erkrankungen des Hypothalamus. *Bumke und Foerster Handbuch der Neurologie*, 1936, N° 5, p. 482.
- GAYET R. — Sur la nature hormonale des actions reconues aux extraits de l'hypophyse. *Rev. prat. Biol. appl.*, novembre 1936, p. 321.
- GOETSCH, CUSHING, JACOBSON — Carbohydrate tolerance and the posterior lobe of hypophysis cerebri. *Johns Hopk. Hosp.*, 1911, t. XXII, p. 165.
- GOLDSCHMIDT. — Un cas d'acromégalie avec diabète mellitus; contribution à la physiologie de l'hypophyse. *Schweiz. Med. Wochens.*, 24 août 1935, p. 766.
- GRIFFITHS W. H. — Insulin-resistance and arteriovenous blood sugar difference. *lin. CSoc.*, N° 3, pp. 91-104, avril 1938.
- GRIPWALL. — Diabète et hypophyse après un cas d'acromégalie et de diabète à évolution spéciale. *Acta Medica Scandin.*, 9 juin 1937, p. 195.
- HAUTEFEUILLE. — A propos de l'insulino-résistance. *Rev. Fr. d'Endocr.*, 1936, N° 14, p. 318.
- HERBST R. — Insulin-resistant diabetes. *Ztschrf. f. Klin. med.*, 1937, N° 133, pp. 186-207.

- HERXHEIMER et CARPENTIER. — Ueber das Verhalten der Langerhans'schen Zellinseler des Pankreas und die Insulinbildung nach gangenterbindung. *Beitr. z. Path. Anat. u. allg. Path.* 1927, p. 270
- HIMSWORTH H. P. — Diabetes mellitus. The differentiation into insulino-sensitive and insulino-insensitive type. *Lancet*, 1936, 230, p. 127.
- HILLER FR., TANNENBAUM A. — The nervous regulation of sugar metabolism. *Arch. of Neurol.* 1929, N° 22, p. 901.
- HOUSSAY B. A. — Hypophyss y diabetes. *Rev. Assoc. Med. Argent.*, 1930,
- HOUSSAY B. A. et BIASOTTI A. — The hypophysis, carbohydrate metabolisme and diabetes. *Endocrinology*, novembre-décembre 1931, p. 511.
- Hypophysectomie et diabète pancréatique. *Arch Intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, t. XXXVIII, 1930, p. 250. Y voir la bibliographie jusqu'au début de 1930 : Pour les travaux ultérieurs on lira les compte rendus de la Société Argentine de Biologie, résumé dans les *C. R. de la Société de Biologie*, t. CIV, 1930, p. 407, 1031, 1105; é. CV, p. 121, 124, 126 ; t. CVI, 1931, p. 502 ; t. CVII, p. 733, 1193, 1195 ; t. CIX, 1932, p. 323 ; t. CXI, p. 494, 497, 499. t. CXIII, 1933, p. 465, 469 ; t. CXIV, p. 82, 793, 795; t. CXV, 1934, p. 323, 325, 327 ; t. CXVI, p. 449, 455, 898; t. CXXIII, 1936, p. 497-500 et p. 824-827.
- Action diabétogène de diverses hormones hypophysaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXIX, N° 34, p. 1259.
- HOUSSAY B. A., BIETTI C. T. — Action cétonémiant de l'extrait antérophypophysaire dans les insuffisances endocrines du rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXVI, N° 29, pp 220-621.

- HOUSSAY B., BIASOTTI A., DAMBROSI R. G. — Glycogène et hypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXV, N° 29, p. 542-544.
- HOUSSAY B. A. et FOGLIA V. G. — Diabète antéro-hypophysaire et fonction endocrine pancréatique. *C. R. Soc. Biol.*, 1938 t. CXXVII, N° 8, p. 691-694.
- HOUSSAY, HUG, MALAMUD. — Hypophyse et métabolisme hydrocarboné. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, N° 86, p. 1115,
- HUTTON — *Illinois med. Journal*, 1933, N° 64, p. 539.
- INGRAM W. R. et BARRIS R. W. — *Am. J. Physiol.*, 1936, N° 114, p. 562.
- JOHN. — *Journal Am. Med. Ass.*, 1932, N° 99, p. 620.
- *Arch. Intern. Med.*, 1926, N° 37, p. 489.
- The possible relationship between acromegaly and diabetes. *Arch. of int. med.*, 15 avril 1926, p. 498.
- Studies anterior lobe of pituitary. *Am. J. of Physiol.*, t. LXXX, 1927, p. 100.
- Hyperinsulinism. *Journal of Am. Med. Ass.*, 5 décembre 1931.
- JOHNSON J. B., SELLE W. A. et WESTRA J. J. — Massive Roëntgen irradiation of the hypophysis in experimental diabetes *Am. Journ. Roëntgenol.*, N° 39, p. 92-102, janvier 1938.
- JONG Jac.-J. de. — Un cas d'insulino-résistance. *Acta Med. Scand.*, 30 octobre 1937, p. 342,
- JOSLIN — Treatment of diabetes mellitus. V^e éd., 1935, p. 486.
- JUMON. — Introduction à l'étude de l'endocrinologie. Physiologie de l'hypophyse. *Le Bulletin Médical*, N°
- KAHN K. et WALEDINSKAYA. — Wirkung der partiellen Pankreatomie auf den Blutzucker und die Histstruktur des Hypophysenvorderlappens. *Arch.*
- KAWENOKI E. — Contribution à l'étude du traitement du diabète insipide en particulier par les agents physiques. *Thèse Nancy*, 1935.

- KELER D. et NOBLI W. — *Am. Journ. Physiol.*, 1935, N° 113, p. 80,
- KÉPINOV L. — Rôle de l'hypophyse dans l'action hyperglycémiant du sang de chien diabétique. *C. R. de la Société de Biol.*, t. CXVI, 1934, p. 145.
- Recherches sur les relations fonctionnelles entre le pancréas et l'hypophyse. *C. R. de la Société Biol.*, t. CXVI, 1934, p. 883
- Influence de l'hypophysectomie sur les troubles diabétiques chez les chiens dépancréatés. *C. R. de la Soc. Biol.*, 1934, p. 940.
- L'hypophyse et ses relations fonctionnelles avec le pancréas et les surrénales dans la régulation de la glycémie. *Presse Médicale*, 7 octobre 1936, p. 1564.
- Rôle du pancréas, de l'hypophyse et des surrénales dans la genèse de l'hyperglycémie du diabète pancréatique expérimental. *Presse Médicale, russes Anat. Hist.*, 1936, t. XV, p. 121.
- KLEIN. — Sur la thérapeutique du diabète sucré au point de vue moderne. *Wien. Med. Woch.*, 24 janvier 1931, p. 128; 14 février 1931, p. 228, et 21 mars 1931, p. 406.
- KRAUSS. — *Beitr. path. Anat.*, t. LXVIII, 1921, p. 258,
- KUGELMEIER L. M. — Brusque apparition d'un diabète sucré à la suite d'une nécrose septique dans le lobe postérieur et le pédoncule de l'hypophyse au cours d'une leucémie myéloïde aiguë. *Ztschr. Klin. Med.*, 6 avril 1937, t. CXXXII, fasc. 4, p. 521-527, 1 fig.
- KYLLIN E. — Le diabète antéhypophysaire avec hypertension en tant qu'entité morbide. *Zeits. für Klin.*, t. XXVII, N° 1, 1^{er} janvier 1935, in *Presse Médicale*, 9 octobre 1935.

- LAAL et INNES. — Diabète mellitus et hypophyse. *The Lancet*, 9 février 1935.
- L^A BARRE. — Hyperinsulinisme consécutif à l'injection d'extrait hypophysaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 1416.
- Sur les causes de l'hyperinsulinémie consécutive à l'injection d'extrait hypophysaire postérieur. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. XCVIII, p. 330.
- LABBÉ M. — Les frontières du diabète. *Nutrition*, 1931, t. I.
- Les diabètes insulino-résistants. *Rev. Belge Sc. Méd.*, mai 1931, p. 465.
- LABBÉ M et BOULIN. — L'insulino-résistance. *Gaz. Méd. de France*, 1^{er} janvier 1935.
- Comas diabétiques insulino-résistants. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 22 mai 1931.
- Comas diabétiques insulino-résistants. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1934, N° 2, p. 79.
- LABBÉ M., ESCALIER A. et GILBERT-DREYFUS. — Acromégalie et diabète. *Ann. Méd.*, mars 1931, N° 29, p. 223.
- LABBÉ M. et RENAULT P. — Recherches sur l'action de l'extrait hypophysaire sur la glycémie. *C. R. de la Société de Biologie*, t. XCVI, 1927, p. 823.
- LADD. — Développement statural et pondéral chez les enfants diabétiques. *Am. Journ. of diseases of children*, p. 812-832, 1926.
- LAMBARIDES. — Einige biologische Ergebnisse aus des Röntgenbestrahlung des hypophysen. *Strahlentherapie*, 1936, N° 56, p. 273.
- LAMMLI K. A. — Guérison d'un diabète acromégalique par la strumectomie. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 28 juin 1937, t. LCXXX, fasc. 4, p. 372-382, 5 fig.
- LANGERON L. — Hypophyse, métabolisme des sucres et diabète. *Journ. Méd. et Chir. prat.*, 1^{er} avril 1936 et *Journ. de Méd. de Lille*, avril 1936.

- LANGERON L. et DESPLATS R. — Diabète sucré et radiothérapie (Radiothérapie hypophysaire en particulier). *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 juillet 1937, t. LIII, N° 24, p. 1050-1051.
- LANGERON L., DESPLATS R., PAGET M. et DANES A. — Acromégalie, diabète calcique puis diabète sucré. Traitement radiothérapique. *Revue fr. endocr.*, juin 1933, p. 177-191.
- LASSEN H. C. A. et HANSEN L. — Recherches concernant l'effet de l'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse sur la métabolisme des hydrates de carbone chez les sujets normaux et les diabétiques. *Acta Med. Scand.*, 1938, supp. LXXXIX, p. 288-299.
- LE GRAND A. — Les glycosuries nerveuses expérimentales (la glycosurie tubérienne). *Thèse de Paris*, 1925.
- LEREBOUILLET. — Diabète et acromégalie. *Progrès Médical*, N° 10, p. 106, 6 mai 1920.
- Diabète sucré guéri par la radiothérapie profonde de l'hypophyse. *Paris Médical*, 20 juillet 1929, N° 29, p. 80.
- LINI F. — Traitement chirurgical du diabète. *O Hospital*, avril 1939, t. XV, N° 4, p. 191-206.
- LJVRAGA P. — Traitement chirurgical du diabète. *Arch. Surg.*, janvier 1939, t. XXXVIII, N° 1, p. 57-78.
- LHERMITTE et RÖDER. — Diabète glycosurique chez un vieillard de 80 ans. Ramollissement ancien sous-thalamique; curieuse malformation de l'hypophyse. *Revue Neurologique*, réunion des 2-3 juin 1922.
- LHERMITTE M. J. — Les syndromes anatomo-cliniques dépendant de l'appareil végétatif hypothalamique. *Revue Neurol.*, 1934, N° 1, p. 920.
- LESCHKE. — Die Bedeutung der nervösen Regulationen des Kohlehydratstoffwechsels für die Entstehung der Zuckerkrankheit. *Z. Klin. Med.*, 1928, N° 108, p. 410.

- LOEB — Hypophyse et diabète sucré. *Zentralbl. f. Inner. Med.*, 1898.
- LUCIEN et PARISOT — Tuberculose de l'hypophyse et diabète sucré. *Rev. Neur.*, 1909.
- MAHLER et PASTERNY. — *Med. Klin.*, mai 1924, t. XX, p. 337.
- MALAMANI V. — Insulino-résistance. *Review of literature. Gazz. d. Osp.*, N° 59, p. 287-290, 20 mars 1938.
- MAINZER — Ueber den Anteil der Hypophyse an der Genese des Diabetes Mellitus *Schweiz. Med. Woch.*, 5 juin 1936, p. 546-549.
- Symptômes hypophysaires dans le tableau pathologique du diabète humain. *Schweiz. Med. Wochens.*, 2 février 1935, p. 114.
- MARANON. — Hipofisis y diabetes con un estudio especial de la diabetes infantil y gravidica. *Ann. de Med. Int.*, janvier 1932, p. 45-67.
- MARANON et MORROS — *Endocrinologie*, 1929, N° 13, p. 564.
- MAURIAC P. — Glycolyse et glyco-régulation sanguine. *Nutrition*, 1931, t. I, N° 1.
- Existe-t-il des diabètes insulino-résistants ? *Paris Médical*, 24 décembre 1932, p. 545.
- MAURIAC et AUBERTIN. — Insulino-résistance et diabète par neutralisation. *Presse Médicale*, N° 104, 28 décembre 1926, p. 1633.
- MAURIAC, BROUSTET P., SARIC R. et DE LACHAUD. — Insulino-résistance et radiothérapie dans le diabète acromégalique. *Progrès Médical*, N° 12, 19 mars 1938, p. 413.
- MEDVEDEVA N. et KOLPAKOV E. — Sur la question du rôle de l'hypophyse dans le métabolisme hydrocarboné. Influence de l'hypophysectomie sur la teneur du sang en sucre chez les pigeons. *Journ. Méd. Acad. Sc. Ukraine*, 1935, t. V, p. 155.

- MERLE E. — Diabète grave insulino-résistant. Réduction brusque et massive de l'insulino-résistance par irradiation de la région hypophysaire. *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, N° 51, 21 janvier 1935, p. 35-39.
- MESBAH A. — Cytologie de l'hypophyse antérieure et diabètes cliniques et expérimentaux. *Thèse*, Paris, 1937.
- MITCHAELEIDÈS G. — Glycosuries infundibulo-hypophysaires. *Thèse*, Paris, 1935.
- NEUFELD A. H. et COLLIP J. B. — L'effet des extraits hypophysaires sur le métabolisme des hydrates de carbone et de sa graisse. *Endocrinology*, décembre 1938, t. XXIII, N° 6, p. 735-746.
- NISEGGI C. H. — Roentgentherapie et physiotherapie du diabète. *Prensa Med. Argent.*, 5 avril 1939, t. XXVI, N° 14, p. 706-710.
- NITZESCU et RAMNEAUTU. — Sur le mécanisme de l'hyperglycémie hypophysaire. *RC. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 1105.
- NOBÉCOURT P. et BABONNEIX L. — Traité de médecine des enfants, t. I. Diabète sucré des enfants.
- OLIVEIRA J.-B. de, et SILVA — Les nouveaux domaines de l'endocrinologie et les nouvelles conceptions physiologiques du système neuro-végétatif (le tuber cinereum : glande à sécrétion interne). *Rev. Fr. Endocr.*, N° 3, juin 1938, p. 161.
- ORTIZ et ROTHMANN. — *Annal. Ateneo Cl. Med.*, 1931, N° 1, p. 274.
- Oscar ORIAS. — Influence of hypophysectomy on the pancreatic diabetes of Dogfish. *Biological Bulletin*, t. LXIII, 1932, p. 477.
- PENSON J. et WOHL J. — Recherches sur l'hypoglycémie post-insulinique chez les diabétiques. *Presse Médicale*, n° 4, 1935, p. 63.

- PEREZ-BRIAN. — Diabète hypophysaire. *Rev. Méd. de Malaga*, juillet 1930, N° 7.
- PIERI J. et SARRADON. — Diabète grave insulino-résistant; réduction notable de l'insulino-résistance par la radiothérapie hypophysaire. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 décembre 1935, p. 1579.
- PIJOAN M. et ZOLLINGER R. — Radiation et pituitary body; carbohydrate metabolism following irradiation. *Endocrinology*, 21 mai 1937, p. 357-360.
- PINHEIRO DE ANDRADE J. — Antero-hypofise e equilibrio glicemico. *Arch. Brasil. Med.*, septembre 1936.
- POPA G. et FIELDING U. — The vascular link between the pituitary and the hypothalamus. *Lancet*, 1930, p. 238.
- A portal circulation from the pituitary to the hypothalamus. *Journ. of Anat.*, t. LXV, 1930, p. 88.
- Hypophyseoportals vessels and their colloïd accompaniment. *Journ. of Anat.*, t. LXVII, 1933, p. 227.
- Studies on hypophysis and its relations. *Acad. Romana Memoriale Sect. Scientifice*, Sér III, t. X, Mem. 7, 1935.
- POZZIO M. — Diabète et hypophyse. *Paris Médical*, 13 juin 1936.
- PUTNAM. — Physiologie et pathologie de l'hypophyse. *Klin. Wochens.*, 4 juin 1932, p. 969.
- RABINOWITCH et BAZIN. — Etude statistique sur les modalités de la croissance du squelette dans le diabète infantile. *Arch. diseases childhoods*, juin 1929.
- RADOSLAV. — *Wien. Arch. f. inn. Medizin.*, t. VIII, 1924.
- RATHERY. — Le diabète sucré. Paris, 1934, p. 173.
- Insulino-sensibilité. *Schw. Med. Wochens.*, 1936, p. 413-420.

- RATHERY F. et FROMENT P. — Insulino-résistance prolongée. Radiothérapie hypophysaire. Insulino-sensibilité et intolérance insulinique secondaire. *Annales de Médecine*, t. XLII, N° 2, juillet 1937, et *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 21, 21 juin 1937.
- Acromégalie et diabète. Les effets de la radiothérapie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1^{er} août 1938, t. LIV, N° 26, p. 1425-1430.
- RATHERY, FROMENT et BACHMAN. — Etude d'un coma diabétique mortel insulino-résistant. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 4 juin 1937.
- RATHERY, FROMENT, DEROT et Mlle JAMET. — Hypoglycémie chez un diabétique. *Bulletin de l'Ac. de Méd.*, 9 janvier 1934.
- RATHERY, RUDOLPH, THOYER, VILLIÈRE. — Insulino-résistance. *Soc. Méd. Hôp.*, 11 juillet 1930.
- REICHMAN M. — Hypertuitarisme et diabète bronzé. *Thèse Paris*, 1937.
- RIETTI C. Y. — Augmentation de la cétonurie par action de l'extrait antéhypophysaire. *C. R. Soc. Biol.* 1938, t. CXXVII, N° 2, pp. 154-155.
- RIVOIRE R. — Les corrélations hypophyso-endocrinien-
nes. *Pr. Méd.*, N° 75, 1934, p. 1466.
- Hypophyse et surrénale. *Pr. Méd.*, N° 18, 1935, p. 344.
- Hypophyse et pancréas. *Pr. Méd.*, N° 38, 1935, p. 757.
- Hypophyse et parathyroïde. *Pr. Méd.*, N° 27, 1935, p. 528.
- Hypophyse et glandes mammaires. *Pr. Méd.*, N° 11, 1935, p. 204.
- RIVOIRE R. et POZZO DI BORGO C. A. — Diabète avec insulino-sensibilité maxima traité par l'insulinate de protamine. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 novembre 1937, p. 1434.

- ROGER H. — Le diabète acromégalique. *Marseille Médical*, 5 janvier 1933, p. 31.
- ROGER H., MATEI Ch., ODDO J. — Acromégalie avec diabète transitoire guéri par l'insuline. *Soc. Méd. Marseille*, 16 novembre 1932.
- ROMANO S. — Considérations sur la roentgenothérapie hypophysaire dans le traitement du diabète sucré. *Rassegna Inter. di Clin. e Terap.*, t. XIV, N° 19, 15 octobre 1933, p. 933-941.
- ROUZZY, BOLLACK, Mme LABORDE et LÉVY C. — Traitement par la radiothérapie des tumeurs de la région infundibulo-hypophysaire. *Revue de Neurologie*, octobre 1924.
- ROUSSY G. et MOSINGER M. — La régulation nerveuse du fonctionnement hypophysaire. *Pr. Méd.*, N° 79, 30 septembre 1936, p. 1521.
- Voir aussi : *Soc. Biol.*, 26 février 1933 ; *Soc. Biol.*, 25 mars 1933 ; *Soc. Biol.*, 1935 ; *Soc. Biol.*, 13 juin 1936, t. CXIX, p. 795. *Ann. de méd.*, mars 1935 et mars 1937 ; *L'encéphale*, janvier 1936 ; Réunion Intern. Neurol., *Revue Neurol.*, N° 6, 1934 ; *Bruxelles Médical*, 12 janvier 1936, N° 11 ; *Journ. Méd. Belges*, 1935.
- SACHS et MACDONALD. — La glycémie dans les lésions hypophysaires et infundibulaires expérimentales. *Arch. Neur. and Psych.*, 1935, t. XII, p. 335.
- SAINTON P. — Les syndromes diabétiques associés aux syndromes endocriniens. *Le Progrès Médical*, N° 50, 1935, p. 2043.
- SAMUELS L. T. et BALL H. A. — Etude sur le métabolisme des hydrates de carbone chez les rats hypophysectomisés. Relation des diverses méthodes d'administration du glucose avec la courbe de la glycémie. *Endocrinology*, mai 1937, t. XXI, N° 3, p. 380-386.

- SHERECHEVSKI N. — Questions de corrélation dans la clinique des maladies endocrines. (Rapport pour les Journées Méd. de Paris, 26-30 juin 1937, in *Rev. fr. endocr.*, N° 1, février 1938, p. 29.)
- SCHTEIGART M. — La hypofisis, sus funciones en la clinica. Buenos-Aires, 1936 (Aniceto Lopea).
- SCHULLER. — Radiologie et hypophyse. *Wien. Klin. Wochens.*, 9 octobre 1936, p. 1259.
- SCHUR M. et MEDVEI C. V. — L'insuffisance du lobe antérieur de l'hypophyse. *Wien. Arch. f. inn. Med.*, 31 août 1937, t. XXXI, fasc. 2, p. 67-69.
- SELLE W. A., WESTRA J. J. et JOHNSON J. B. — Effect of irradiation of hypofisis on experimental diabetes. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, N° 31, mai 1934, p. 949-951.
- Attempts to reduce symptoms of experimental diabetes by irradiation of hypophysis. *Endocrinology*, N° 19, janvier-février 1935, p. 97-104.
- SENDRAIL. — La tolérance à l'insuline dans les états hypophysotubériens. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Paris*, 11 octobre 1929, p. 1165.
- SÉRIO. — Au sujet du diabète insulino-résistant. *Klin. Wochens.*, 24 octobre 1931, p. 1998.
- SEYDERHELM R. — Diabète sucré polyglandulaire. *Deutsch. Med. Woch.*, 19 mars 1937, N° 12, p. 477-479.
- SINGER K. et TAUBENHAUS M. — Sur la question de l'hormone du métabolisme des hydrates de carbone du lobe antérieur de l'hypophyse. *Wien. Arch. f. inn. Med.*, 31 août 1937, t. XXXI, fasc. 2, p. 59-67.
- SHEPARDSON H. C. et SHAPRIO E. — Le diabète des femmes à barbe. *Endocrinology*, février 1939, t. XXIV, N° 2, p. 237-252.
- SLOSSE J. — Conceptions actuelles sur la pathogénie du diabète. *Bruxelles Médical*, N° 12, 19 janvier 1936, p. 427.

- SMITH E. — La multiplicité des hormones hypophysaires. *III^e Journees Méd. Intern. Paris*, juin 1937.
- SPENCER HARVEY. — Etudes sur le poids et la taille des enfants diabétiques (45 obs.). *Am. Journ. of diseases of children*, 192,8 p. 502.
- STEPPOUN O. et PETROWA A. — Influence sur le sucre sanguin de l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse régulatrice du métabolisme. *Rev. russe d'endocr.*, 1935, p. 478.
- STEPPOUN O. et WALEDINSKA L. — Le rôle du système neuro-végétatif dans la régulation du métabolisme des hydrates de carbone et des graisses par l'hormone antérieur hypophysaire. *evuRe russe d'Endocr.*, 1935, p. 486.
- STRAUSS. — Die Insulin Behandlung bei Diabetes. Berlin, 1935, p. 34.
- STROOMAN. — Au sujet du diabète hypophysaire. *Schweiz. Med. . Wochens.*, 11 juillet 1931, p. 661.
- SYLLABA M. G. — *Compte rendu des troisièmes Journées Médicales Intern.*, Paris, 26-30 juin 1937, in *Presse Médicale*, 1937, t. II.
- TAUBENHAUS M. — Recherches sur l'hormone de l'hypophyse du métabolisme des hydrates de carbone et des lipides chez les diabétiques et les porteurs de tumeurs hypophysaires. *Wien. Arch. f. inn. Med.*, 30 oct. 1936, t. XXIX, fasc. 2, p. 251-258, 3 tabl.
- TERBRÜGGEN. — *Münchener Medizinische Woch.* N° 43, 27 octobre 1933.
- TIBER A. M. — Entwicklungsrichtung von Diabetes mellitus in New-York. City. *J. Am. Med. Ass.*, 1936, N° 18, p. 106; in *Schw. Med. Wochens.*, 1936, p. 1297.
- TRAD F. — Contribution à l'étude du diabète transitoire de la gravidité. *Rev. ritC. Path.*, octobre 1931.

- TUTTLE G. H. — The anterior pituitary and diabetes. *Med. Times*, août 1935, p. 235.
- ULRICH H. — The antagonism between insulin and pituitary extracts. Its demonstration in a patient with acromegalie. *Arch. of Int. Med.*, t. XLI, 1928, p. 875.
- UMBER et ROSENBERG. — Sur les diabètes réfractaires à l'insuline et sur leur classification d'après son action. *Insulinothérapie chez 100 diabétiques. Deutsch. Med. Wochens.* 1924, p. 359.
- VILLIÈRE. — L'insulino-résistance du diabète. *Thèse Paris* 1929.
- VINCENT C. L. — Rapports entre l'hypophyse et l'hypothalamus. *Troisièmes Journées Méd. Intern. Paris*, juin 1937.
- VIOLET M. — A propos du traitement chirurgical du diabète sucré. Ses bases et ses possibilités. *Rev. Chir.* janvier 1938, t. LVII, N° 1, pp. 54-72.
- VÖEGLIN, THOMPSON et DUNN. — Pituitrin hyperglycemia and the antagonism between pituitrin and insulin. *J. Pharm. a. experim. therap.*, 1925, N° 25, p. 137.
- WAGNER et PARNASS. — Sur la corrélation des glandes endocrines. *Mediz. Klin.*, 1922, N° 18, p. 137.
- WILDER. — Hypoglycémie spontanée hypophysaire. *Deutsch. Ztsch. f. Nervenheilk.* Leipzig, mars 1930, p. 112-161-326.
- YATER. — *Arch. Inter. Med.*, 1928, N° 41, p. 883.
- YOUNG. — Experimental permanent diabetes produced by prehypophyseal injections. *Lancet*, 19 août 1937, p. 372.
- Recherches expérimentales sur les relations de l'hypophyse antérieure avec le diabète sucré. *Proc. Roy. Soc. Med.*, septembre 1938, t. XXXI, N° 11, pp. 1305-1316, 5 fig.

- ZUNZ E. — A propos de l'intervention de l'hypophyse dans la régulation de la glycémie. *Bull. Ac. Roy. Méd. Belgique*, 1935, p. 430.
- Action des diverses substances hypophysaires sur l'effet de l'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, t. CII, p. 428.
- ZUNZ E. et LA BARRE I. — Action de l'hormone pancréatrophe d'origine antéhypophysaire sur la glycémie. *C. R. Soc. Biol.* 1935, t. CXVIII, p. 1622, et t. CXIX, p. 1174.
- ZYMAN S. — Contribution à l'étude des dysfonctionnements de l'hypophyse. *Thèse* Strasbourg, 1937.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.	13
PREMIÈRE PARTIE. — <i>Données expérimentales</i>	17
Chapitre I. — Effets de l'ablation de l'hypophyse.	19
Chapitre II. — Effets des injections d'extraits hypophysaires.	25
Chapitre III. — Hormones hypophysaires méta- boliques des glucides.	31
Chapitre IV. — Hypothalamus et métabolisme glucidique.	41
DEUXIÈME PARTIE. — <i>Données cliniques</i>	47
Chapitre I. — Faits anatomo-cliniques.	49
Chapitre II. — Syndromes hypophysaires et dia- bète.	55
Chapitre III. — Affections de l'hypothalamus et diabète.	71
TROISIÈME PARTIE. — <i>Données thérapeutiques</i>	75
Chapitre I. — Traitement insulinique. Insulino- résistance.	77
Chapitre II. — Traitement par les moyens phy- siques.	103
Chapitre III. — Traitement chirurgical.	151
QUATRIÈME PARTIE. — <i>Conclusions</i>	159
CINQUIÈME PARTIE. — <i>Bibliographie</i>	169

TABE DES MATIÈRES

IMPRIMERIE
BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU
42, QUAI GAILLETON, 42
LYON

